

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

Fondé en 1899 (FONDATEUR : Prof. Ém. PERROT).



COMITÉ DE RÉDACTION

MM. les Professeurs BÉHAL, COUTIÈRE, LEBEAU, GORIS, P. GUÉRIN, TASSILLY;
 DESGREZ, G. BERTRAND, TIFFENEAU, JAVILLIER, SOMMELET, LUTZ, LAUNOY,
 FOURNEAU, DELABY, PICON, BACH (Paris); BRUNTZ, GRÉLOT, DOURIS, PASTUREAU,
 SEYOT, LASSEUR, DONZELOT, M^{lle} M.-Th. FRANÇOIS, MM. KAYSER, A. MEUNIER (Nancy);
 JADIN, A. SARTORY, LAVIALLE, GUILLAUME, LAPP (Strasbourg); JUILLET,
 FAUCON, MOUSSERON, JAULMES, DOLIQUE (Montpellier); A. CHALMETA (Madrid);
 GUIART, MOREL, ROCHAIX, LEULIER, MANGEAU (Lyon); BARTHE (Bordeaux);
 MORVILLEZ, LESPAGNOL (Lille); PINOY, SÈNEVET, FOURMENT (Alger)
 MAURIN, MARTIN-SANS, BRUSTIER (Toulouse); F. MERCIER, P. BRUN, VIGNOLI (Marseille);
 P. LE GAC, CORMIER, TIOLLAIS, GRÉGOIRE (Rennes);
 GUÉRITHAULT (Nantes), CARON, RAQUET, M. PAGET (Lille);
 et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRÉ, BALANSARD, BEDEL, J. BOUQUET, F. BOUSQUET,
 BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, COUROUX, DUMESNIL, P. GARNAL, R. GIRARD,
 LEVÊQUE, M^{lle} J. LÉVY, MM. R. MASSY, J. RÉGNIER, L. REVOL, G. VALETTE.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut.

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. A. DAMIENS et Prof. M. MASCRÉ.

RÉDACTEURS ADJOINTS : MM. R. CHARONNAT et M. JANOT.

SECRÉTAIRES DE LA RÉDACTION : MM. René SOUÈGES et R. WEITZ.

PARTI PROFESSIONNELLE : MM. L.-G. TORAUDE et R. LECOQ.



Registre du Commerce : Seine 211.886 B

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire, PARIS-6^e.

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 75 francs par an. — UNION POSTALE : \$ 2,30

Les règlements de l'étranger sont payables en toute monnaie au cours du dollar lors du règlement.

Les abonnements sont reçus par MM. MASSON et C^{ie}, éditeurs,
 120, Boulevard Saint-Germain, PARIS-6^e : Chèques Postaux 599.

Prix de ce numéro : 15 fr.

ARSÉNOTHÉRAPIE
Absolument indolore par voie intra-musculaire.

ARSENOMYL

NOUVEL ARSÉNOBENZOL

TRÈS PUISSANT TRÉPONÉMICIDE
en solution aqueuse stable préparée d'avance
Injections intra-musculaires absolument indolores à n'importe quelle dose

DOSES : ADULTES : 0.30, 0.50, 0.70, 0.90, 1.05

ENFANTS : 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20.

Littérature et Échant^{ons} Etabl^{ement} MOUNE. RAT, Villeneuve-la-Garenne (Seine)
R. C. Seine 210439 B

AMPHO-VACCINS

RONCHESE

A Ingérer,

Injectables,

Pansements.



LABORATOIRES DES AMPHO-VACCINS RONCHÈSE

21, Boulevard de Riquier, NICE

BULLETIN
DES
SCIENCES PHARMACOLOGIQUES
ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1940. Tome XLVII.

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNÉE 1940

TOME XLVII



PARIS

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire.

ABONNEMENTS

MASSON et C^e, éditeurs, 120, Boulevard Saint-Germain (6^e arrondissement)

LISTE DES COLLABORATEURS

- ANDRÉ (E.)**, Pharm. des hôpitaux, 47, boulevard de l'Hôpital, Paris-XIII^e.
- ANDRÉ (L.)**, ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 33, avenue de Saxe, Paris.
- BACH**, *Professeur* à la Fac. de Pharm., Pharm. des hôpitaux de Paris.
- BALANSARD (J.)**, *Agrégé*, Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
- BARTHE (Dr)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm., Pharm. chef des hôp., Bordeaux, 6, rue Théodore-Ducos.
- BEDEL (Ch.)**, *Maître de Conférences* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- BÉHAL (A.)**, *Membre de l'Institut*, *Prof. honoraire* à la Fac. de Pharm., Paris-VI^e.
- BERTRAND (G.)**, *Membre de l'Institut*, membre de l'Ac. de Médec., Chef de service à l'Inst. Pasteur, 28, rue Dutot, Paris-XV^e.
- BLAQUE (G.)**, Dr U. (Ph^{ie}), 5, rue Mesnil, Paris-XVI^e.
- BLOCH (A.)**, ancien Pharm. Général des Troupes coloniales, 10, avenue Constant-Coquelin, Paris-VII^e.
- RONJEAN (E.)**, Dr ès sc., 77, rue de Prony, Paris-XVII^e.
- BOST (Dr)**, Pharm., à Villefranche-sur-Saône (Rhône).
- BOTTU**, *Prof. honoraire* à l'Ecole de Médecine et de Pharm. de Reims.
- BOUQUET (Dr H.)**, 23, r. de Lille, Paris-VII^e.
- BOUQUET (J.)**, Dr U. (Ph^{ie}), Inspecteur des Pharmacies de Tunisie, Tunis.
- BOUSQUET (Dr F.)**, Pharm., ancien prépar. à la Fac. de Méd. de Paris, 69, rue de Rome, Paris-VIII^e.
- BOYER (Dr F.)**, Anc. prép. Fac. Méd. Paris, 34 rue Claude-Bernard, Paris-V^e.
- BRISSEMORET (Dr M.)**, Pharm., Chef de laboratoire hon^{re} à la Fac. de Méd. de Paris, rue Besson, à Chelles (Seine-et-Marne).
- BRÛÈRE (P.)**, Dr U. (Ph^{ie}), Dr ès sc., ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 5, rue Boucicaut, Paris-XV^e.
- BRUN (Paul)**, *Prof. honoraire* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.
- BRUNTZ (L.)**, *Recteur* de l'Univ., ancien Doyen de la Fac. de Pharm. de Nancy.
- BRUTIER (V.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.
- BUSQUET (Dr)**, *Agrégé* des Fac. de Méd., 41, rue Condorcet, Paris-IX^e.
- CAHEN (R.)**, Pharm. de l'hospice départemental de Nanterre (Seine).
- CARON (H.)**, *Prof.* à la Faculté libre des Sciences de Lille.
- CAVIER (R.)**, Chef de laboratoire, Hôpital Beaujon-Clichy (Seine).
- CHALMETA (A.)**, *Prof.*, Faculté Pharmacie, Madrid.
- CHARONNAT (R.)**, *Maître de Conférences* à la Fac. de Pharm., Pharm. des hôp. de Paris.
- CHEVALIER (Dr J.)**, 41, rue Mademoiselle, Versailles.
- CHOAY (E.)**, Pharm., méd. d'or hôp. Paris, 48, rue Théophile-Gautier, Paris-XVI^e.
- CORMIER (M.)**, *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
- COUROUX (P.)**, Pharm. des hôpitaux de Paris Hôtel-Dieu, Parvis Notre-Dame, Paris-IV^e.
- COUTIÈRE**, Membre de l'Ac. de Méd., *Prof. hon.* à la Fac. de Pharm. de Paris.
- DAMAS (L.)**, Pharm. des Dispensaires, Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
- DAMIENS (A.)**, *Doyen* de la Fac. de Pharmacie de Paris.
- DAVID (R.)**, Pharm. des hôp., Assistant à la Fac. de Pharm. de Paris.
- DAVID-RABOT**, Dr U. (Ph^{ie}) Paris, fabric. de prod. pharm. à Courbevoie (Seine).
- DELABY (R.)**, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- DELÉTANG (R.)**, Dr U. (Ph^{ie}) Paris, anc. chef de laborat. des Hôpitaux de Paris.
- DESGREZ (Dr A.)**, *Membre de l'Institut*, *Prof. honoraire* à la Fac. de Méd., 78, bd St-Germain, Paris-V^e.
- DOLIQUE (R.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharmacie de Montpellier.
- DOMANGE (L.)**, Chef de Travaux à la Fac. de Pharmacie de Paris.
- DONZELOI (P.)**, *Prof.* à la Fac. des Sciences de Nancy.
- DOUBIS (R.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
- DUBAR (Dr)**, ex-secr. adj. de la Soc. de Méd., 47, r. Pierre Charron, Paris-VIII^e.
- DUMESNIL (E.)**, Pharm., Dr U. (Ph^{ie}) Paris, 10, rue du Plâtre, Paris-IV^e.
- FAUCON**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.
- FAURE (J.)**, Pharm., Dr U. (Ph^{ie}), Président du Syndicat des Produits pharmaceutiques, 8, rue Rembrandt, Paris-VIII^e.
- FOURNENT (P.)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.
- FOURNEAU (E.)**, Membre de l'Ac. de Médecine, Chef du service de chimie thérapeutique à l'Inst. Pasteur, Paris.
- FOVEAU DE COURMELLES (Dr)**, *Prof.* libre d'élect. méd. à la Faculté de Méd. de Paris.
- FRANÇOIS (M^{lle} M.-Th.)**, *Professeur*, Faculté de Pharmacie de Nancy.
- FREYSSINGE**, Pharm., 6, r. Ahel, Paris-XII^e.
- GARNAL (P.)**, Président du Syndicat des Pharmaciens du Lot, à Cahors.
- GAUDIN (O.)**, Dr ès Sc., Dr U. (Ph^{ie}) Paris.
- GAUTIER (J.-A.)**, Pharm. des Asiles de la Seine, Chef de Trav., Fac. Pharm., Paris.
- GIRARD (Dr R.)**, *Agrégé* Fac. de Méd. et de Pharm., Bordeaux.
- GORIS (A.)**, Membre de l'Académie de Médecine, *Prof.* à la Fac. de Pharm., Pharm. en chef des hôp., 47, quai de la Tournelle, Paris-V^e.
- GRÉGOIRE (F.)**, *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.
- GRÉLOT (P.)**, *Prof. honoraire* à la Fac. de Pharm. de Nancy.
- GUÉRIN (P.)**, *Doyen hon.* Fac. de Pharm., *Prof. hon.* à l'Institut agron., 38, boulevard des Invalides, Paris-VII^e.
- GUÉRITHAULT (Dr B.)**, *Prof.* à l'Ecole de plein exercice Méd. et Pharm., Nantes.
- GUIART (Dr Jules)**, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.
- GUILLAUME (A.)**, *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg, ex-Pharmacien des hôpitaux de Rouen.
- GUILLOT (M.)**, Chef de Trav. à la Fac., Pharm. des hôpitaux de Paris.
- JACCARD**, *Prof.* à l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich.
- JADIN (F.)**, *D-yen honoraire* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.
- JALADE**, ancien Pharmacien Colonel de l'Armée, 37, rue des Docks, Toulouse.

LISTE DES COLLABORATEURS

JANOT (M.-M.), *Maître de Conférences* à la Fac. de Pharm. de Paris.

JAULMES (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.

JAVILLIER (M.), *Membre de l'Institut, Prof.* à la Fac. des Sciences et au Conservatoire nat. des Arts et Métiers, 19, rue Ernest-Renan, Paris-XV*.

JUILLET (A.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Montpellier.

KAYSER (F.), *Doyen* Fac. Pharm. de Nancy.

LAMBIN (M^{lle} S.), *Assistant* à la Fac. de Pharm. de Paris.

LAPP, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

LASSEUR (Ph.), *Prof.*, Fac. Pharm., Nancy.

LAUNY (L.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris.

LAURIN (J.), ex-secrétaire gén. de l'Office nat. des Mat. prem. végét., Paris.

LAVIALLE (P.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Strasbourg.

LEBEAU (P.), *Membre de l'Institut, Prof. honor.* à la Fac. de Pharm. de Paris.

LECLERC (Dr H.), 19, avenue de Ségur, Paris-VII*.

LECOQ, Dr U. (Ph^{ie}) Paris, Pharm. de l'hôpital, 33, rue du Maréchal-Joffre, à Saint-Germain-en-Laye (Seine-et-Oise).

LE GAC (P.), *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.

LESAGNOL (A.), *Professeur* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lille.

LEULIER (A.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.

LÉVÊQUE (A.), Pharm. des Asiles de la Seine, *Assistant* Fac. Pharm., Paris.

LÉVY (M^{lle} J.), *Agrégé* à la Fac. de Médecine de Paris.

LIOT (A.), Pharm. sup^r, Dr U. (Ph^{ie}), 47, quai de la Tournelle, Paris-V*.

LUTZ (L.), *Prof.* à la Fac. Pharm. de Paris et à l'Inst. d'Agronomie coloniale.

MALMANCHE (L.-A.), Dr^{es} sc., Pharm. à Rueil (Seine-et-Oise).

MANCEAU (P.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Lyon.

MARTIN-SANS (E.), *Prof.* à la Faculté de Méd. et de Pharm. de Toulouse.

MASCRÉ (M.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.

MASSY (R.), Pharm. Lieut.-Colonel, Laboratoire de l'Inspection génér. des Substances, 6, boul. des Invalides, Paris.

MAURIN (E.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.

MERCIER (F.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.

MEUNIER (A.), *Prof.*, Fac. Pharm. de Nancy.

MOREL (A.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.

MORVILLEZ (F.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lille.

MOUNIÉ, Sénateur, Maire d'Antony (Seine).

MOUSSEON, *Prof.* à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

PAGET (M.), *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.

PARIS (H.), *Chef de Travaux* à la Fac. de Pharm. de Paris.

PELLERIN, anc. Ph. Colonel de l'Armée, 100, rue Chardon-Lagache, Paris-XVI*.

PELTRISOT, Dr^{es} sc., anc. *Chef de travaux* à la Faculté de Pharm. de Paris, Avenues-sur-Helpe (Nord).

PICON (M.), *Prof.* à la Fac. de Pharm. de Paris, Pharm. des hôpitaux.

PIVOY (E.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.

RAQUET (D.), *Prof.* à la Fac. libre de Méd. et de Pharm. de Lille.

RÉGNIER (J.), *Maître de Conférences* à la Fac. de Pharm., Pharm. des hôp. de Paris.

REVOL (L.), *Agrégé* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Lyon.

RIBAUT, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Toulouse.

ROCHAIX, *Prof.* à la Fac. de Méd., sous-directeur de l'Inst. bactériol., Lyon.

ROTHÉA (F.), ancien Pharm. Colonel de l'Armée, Paris.

ROUSSEAU (R.), Dr U. (Ph^{ie}), 49, rue du Château-d'Eau, Paris-X*.

DE SAINT-RAT (L.), *Préparateur* de Chimie biologique à l'Inst. Pasteur, Paris.

SARTORY (A.), *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Strasbourg.

SÈNEVET, *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. d'Alger.

SEYOT (P.), *Prof.*, ancien *Doyen* de la Fac. de Pharm. de Nancy.

SOMMELET (M.), *Prof.* à la Fac. de Pharmacie, Pharm. des hôp. de Paris.

SOUÈGES (R.), Pharm. des Asiles de la Seine, anc. *Chef de trav.* à la Fac. de Pharm. de Paris.

TASSILLY (E.), *Prof. honor.* à la Fac. de Pharm., 6, rue Lagarde, Paris-V*.

TIFFENEAU (M.), *Membre de l'Institut*, *Membre* de l'Académie de Médecine, *Doyen* de la Fac. de Méd., Pharm. hon. des hôp. de Paris.

TIOLLAIN (R.), *Prof.* à l'Ecole de Méd. et de Pharm. de Rennes.

TORAUDE (L.-G.), Dr U. (Ph^{ie}), homme de lettres, 58, rue de Vaugirard, Paris-VI*.

VALETTE (G.), *Maître de conférences*, Fac. de Pharm., Pharm. des hôp. de Paris.

VAN DER WIELEN (P.), *Prof.* à l'Université d'Amsterdam, Utrechtsche Weg, Hilversum (Pays-Bas).

VIGNOLI (L.), *Prof.* à la Fac. de Méd. et de Pharm. de Marseille.

WEILL (G.), Dr U. (Ph^{ie}), Pharmacien, 7, avenue d'Orléans, Paris-XIV*.

WEITZ (Dr R.), Pharm. des Dispensaires, *Assistant* à la Fac. de Pharm. de Paris.

WILDENAN (E. DE), Dr^{es} sc., Conservateur au Jardin botanique de Bruxelles, 122, rue des Confédérés, Bruxelles.

ZOTIER (V.), Dr U. (Ph^{ie}) Paris, Pharm. r. du Parc, Fontenay-sous-Bois (Seine).

FONDATEUR : **Prof. Em. PERROT**

Membre de l'Académie de Médecine, professeur honoraire à la Faculté de Pharmacie.

RÉDACTEURS EN CHEF : **Prof. A. DAMIENS — Prof. M. MASCRÉ**,
Faculté de Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, Paris.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE :

Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut, professeur au Collège de France.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		ses dérivés, notamment la dihydrooxycodénone, sur l'activité de l'acétylcholine	25
Em. PERROT. 1940.	7	A. H. NÉZAMIE. Sur les opiums d'Iran.	29
L. LUTZ. Sur l'autolyse aseptique de deux gommages insolubles.	12	RAYMOND-HAMET. Sur la toxicité relative de la yohimbine, de la corynanthine et de la corynanthéine	33
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et André FIEYRE. Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (deuxième note)	15	Bibliographie analytique :	
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et André FIEYRE. Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (troisième note)	20	1 ^o Livres nouveaux, Thèses	43
Gaston DASTUGUE et André BRESSON. Influence de la morphine et de		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.	45

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

1940

Au 1^{er} janvier 1919, quelques semaines après l'armistice, trop tôt accordé à une Allemagne en déconfiture et sous la douleur de la perte d'êtres très chers, mes amis me chargeaient de traduire leurs pensées pour nos fidèles lecteurs.

Le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, qui avait traversé au ralenti la période de guerre, grâce au concours de tous ses collaborateurs, abonnés, techniciens et annonceurs, célébrait ainsi la victoire en publiant un éditorial (*) que je voudrais pouvoir reproduire dans son entier et intitulé : *N'oublions pas*. Il débutait ainsi :

« Vingt millions d'êtres humains ont quitté leur foyer, risqué leur

* Reproduction interdite sans indication de source.

1. Em. PERROT. *N'oublions pas*. Paris 1919, *Bull. Sc. pharmacol.*, 26. 1. Avec ce premier article, lire en tête de chaque volume des années 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, ceux qui furent publiés successivement, ils sont encore d'actualité et sans doute la censure ferait, dans leur reproduction intégrale, de nombreuses coupures ; j'ai fait toutefois des emprunts répétés à ces textes, à qui chacun peut se reporter.

vie, versé leur sang sur le simple geste d'un autocrate assoiffé de domination, chef presque déifié d'une nation de proie. »

Et plus loin :

« *N'oublions pas* que tous les Allemands ont désiré la conquête de notre pays qui leur assurait la domination mondiale ; tous se sont rués à la curée, les meilleurs en plaignant cette pauvre France dégénérée, qui serait infiniment plus heureuse et plus riche sous l'influence de leur haute culture et de leur direction scientifiquement méthodique (2). »

« Tous les Allemands doivent être compris dans la réprobation universelle et concourir à l'œuvre de réparation. Ce peuple, qui se disait l' « Elu » n'a reculé devant aucun crime pour atteindre son but en asservissant les hommes et la science à son œuvre destructive...

« Confondons dans un même sentiment de réprobation tous nos adversaires, ouvriers et intellectuels, hobereaux et militaires et sans distinction de races, qu'ils soient Bavarois ou Prussiens, Badois ou Wurtembergeois, Saxons ou Westphaliens, car tous sont partis avec la même joie à la curée promise, tous doivent payer les conséquences de leurs actes... »

Et nous avons oublié ! C'est pourquoi l'acclamation *Hoch f. Kaiser* a été remplacée par le trop fameux *Heil Hitler*. Rien n'est changé, le seigneur de Doorn a piteusement fui, l'autre attend la punition.

La bête féroce — toujours la même — s'est déchaînée, pensant et répétant que la France, ennemie numéro un, divisée à l'intérieur, était en pleine dissolution ; l'hégémonie allemande devait se réaliser sans coup férir. Lâchement le régime nazi a pris, meurtri, violé, assassiné, pillé et détruit avec une joie sadique, ceux des pays voisins où la résistance paraissait impossible aux chefs de la plus formidable machine de guerre et que l'incompréhension des puissances occidentales avait permis de constituer, mais eux aussi avaient oublié : la victoire de la Marne !

Au moment du danger, la France indignée s'est ressaisie, l'Angleterre humiliée, désormais insuffisamment protégée par sa situation, a concentré toutes ses forces, a compris le danger jusqu'à abandonner ses traditions séculaires et les deux puissances empires ont enfin dit à l'Allemagne : *C'est assez*.

La stupéfaction du Reich est visible ; le mensonge, la mauvaise foi, joints à une propagande éhontée ne suffisent plus ; il faut en décider par les armes. Aussi l'Allemagne cherche-t-elle une paix qui ne serait qu'un nouvel armistice, une simple trêve, prélude de nouvelles conquêtes.

Donc, n'oublions pas les enseignements du passé, restons unis

2. On connaît le slogan renouvelé sans cesse par la radio allemande.

sous la direction de chefs éminents dans la même pensée : terrasser d'abord l'ennemi. Tout, heureusement, nous permet de croire à la victoire des armées alliées — qu'il faudra sans doute conquérir au prix de luttes sanglantes et d'un effort intérieur considérable.

La besogne de demain, celle de refaire une Europe consciente des nécessités d'ententes fédérales afin d'être désormais délivrée, d'une part, de ces foyers d'incendie qu'allument sans cesse les haines raciales de l'Orient et, d'autre part, d'une Allemagne prussianisée et d'un régime aux abois, qui tente de nous submerger dans la vase bolcheviste.

La Prusse aux Prussiens, la Pologne rénovée aux Polonais, les Tchèques, Autrichiens antinazistes, Serbes, Hongrois, Roumains et Bulgares enfin réconciliés, voilà ce qu'il faut réaliser ; ce sera la grande tâche des Alliés, qui pourront résoudre le problème en parlant ferme et transformer cette vision, d'apparence chimérique, mais en *réalité*, sans laquelle tout, dans un temps plus ou moins court, serait à recommencer.

Il y va de la civilisation, qui menaçait de disparaître par la volonté d'un peuple de rapines ne rêvant qu'à l'asservissement de l'Europe, de l'Afrique, d'une partie de l'Asie. Les peuples de l'Occident, pour qui la liberté est un bien chéri, ne sont pas faits pour retourner à la glèbe !

Il ne faut pas non plus qu'on puisse à nouveau revoir de pareilles horreurs plusieurs fois dans la vie d'un seul homme. N'ai-je pas déjà, en 1870, conservé la vision effrayante de mon père brutalisé par les Bavares, de ma mère malade jetée à la rue, de mon village pillé, rançonné et brûlé, puis en 1914-1918 donné mon fils en holocauste et retrouvé en 1939 les mêmes hordes menaçantes, grimaçant de rage devant la ferme attitude de nos poilus d'hier et de leurs enfants, leur criant comme à Verdun : *On ne passe pas !* N'ont-ils pas de raison d'ajouter : Nous ne voulons plus de cela, nous aspirons à vivre tranquilles, en paix et en toute liberté ; il serait inconcevable qu'il n'en fût pas désormais ainsi et il faut bien espérer que les nations, que leur étendue, leur population ou leurs conditions géographiques laissent à la merci de l'envahisseur, comprendront la nécessité de mettre en commun toutes leurs forces de résistance ; la neutralité est dangereuse et presque toujours une lourde faute ; puis, il n'est pas très héroïque d'attendre des Alliés la première victoire pour prendre une décision sans aider les petites nations sœurs, dont le sort dépend uniquement de l'effort commun.

Le dernier exemple de la Finlande héroïque est également à méditer ; il nous montre, en outre, combien le colosse russe, tsariste ou stalinien, est un épouvantail et un bluff ; pauvres paysans qu'on maintient dans l'ignorance et que conduisent une poignée d'autocrates

abjects et sans scrupules ; pourquoi faut-il songer que certains nous ont proposé ce régime comme un idéal ?...

Encore un danger à éviter et la besogne d'après-guerre sera longue et difficile ; nous devons résoudre ces difficultés l'arme au pied pour rétablir la notion pacifique des échanges internationaux.

« Pendant de longues années après la victoire, disais-je encore en 1919, il devra être rappelé aux jeunes Français les souffrances que leurs aînés ont été contraints de subir pour que, plus tard, le pardon vienne, non de l'oubli, mais d'un examen conscient de la situation nouvelle. »

Tous les Français ont encore aux oreilles les magnifiques discours récents des LEBRUN, DALADIER, CHAMBERLAIN, WINSTON CHURCHILL, etc. Faisons-leur confiance et vivons dans l'espoir d'un parlementarisme rénové.

Mais en attendant cette époque lointaine, *N'oublions pas* et cela, comme l'a dit en si beaux vers le poète LA SOUDIERE :

Afin que l'Allemand, marqué comme un forçat,
Par l'anathème saint, que l'Homme prononça,
Portant sa flétrissure et courbant les épaules,
Ne puisse plus trouver, des méridiens aux pôles,
Un chemin où marcher, une place où dormir,
Sans entendre passer la voix du souvenir.

C'est en oubliant que le Français n'a pas su donner au Pouvoir et au Parlement la force de réagir contre le grignotage du Traité de Versailles et permis l'abandon de ses garanties contre un ennemi sans vergogne, et contre l'influence néfaste de Moscou, aidée parfois des plus hautes complaisances, pour ne pas dire complicités.

Notre beau pays a failli sombrer lamentablement mais, une fois encore, il vient de donner le spectacle du plus admirable des redressements, aussi bien dans le domaine de la défense nationale que dans ceux de la finance et de l'économie.

Fort de son alliance solidement établie avec l'Empire britannique, lui, qui n'a d'autre désir que de faire respecter son intégralité territoriale, combat, en outre, pour l'idéal humain de la pensée libre et du respect de l'individu.

Chaque Français a senti qu'il fallait reprendre les armes pour vaincre à tout prix ; il a la foi que justifie la confiance en sa force ! Des deux côtés de la Manche, c'est le même but poursuivi avec ténacité.

Après les crimes de Belgique en 1914 et ceux que l'on a peine à concevoir, dont nous ne cessons d'être les témoins, il est de la plus haute justice d'en empêcher le retour.

Nazisme et stalinisme ont fraternisé, c'était logique ; mais, en s'attaquant aux Finlandais, nordiques admirables, l'Ours russe,

métamorphosé un instant en « Vautour charognard », qui a festoyé avec les débris de l'invasion allemande en Pologne, qui a mis la patte sur de petites nations sans défense, vient d'éprouver ce que pouvait un peuple civilisé en défendant son patrimoine ; sa résistance sera-t-elle vaincue par le nombre, c'est possible, car ses voisins, que le même sort attend, tardent bien longtemps à le secourir.

On ne combat pas avec des paroles admiratives, des encouragements immatériels ou des infirmières ; que le monde entier se lève et fournisse encore des canons, encore des avions, des hommes et des munitions ; sans cela, nous aurons à enregistrer un nouveau crime qui s'ajoutera à la somme des hontes passées.

Industriels, qui m'écoutez depuis quarante années à cette tribune, pharmaciens, mes confrères, étudiants, après avoir accompli chaque jour votre devoir, selon vos forces et selon vos moyens, mobilisés ou non, souvenez-vous que notre avenir dépend de la solidarité dans l'effort.

Ce nouveau sacrifice ne vaudra que par l'union des peuples et qu'après notre victoire, avec ou sans le concours des neutres, la France et son Alliée parlent haut et ferme pour faire cesser les dissensions qui affaiblissent les peuples danubiens ou balkaniques où se constituent des foyers insupportables d'incendie menaçant l'Europe entière.

France et Grande-Bretagne, en mettant en commun leurs forces, leurs finances, leurs productions, en réglant leurs échanges, ont donné un exemple retentissant de solidarité ; qu'il puisse servir d'exemple pour l'établissement de la future économie mondiale.

Travaillons avec cœur, chacun dans notre sphère d'action, vers ce but réalisable et vous, mes chers amis, chefs d'industrie ou commerçants avisés, dont la collaboration pécuniaire est indispensable, réservez une part de vos ressources à votre cher B. S. P., à qui déjà vous avez donné tant de preuves d'attachement et de fidélité.

Nos ennemis ont cru à notre désagrégation intérieure, nos anciens amis également ; or, notre redressement a ravi ces derniers et déjà ils comptent bien voir notre belle France reprendre son rang dans le monde et rayonner bientôt d'une nouvelle gloire. Les prémisses nous sont favorables ; serrons les rangs, élevons nos cœurs pour résister d'abord puis imposer notre volonté pacifique et humaine.

Que 1940 voie la victoire de nos armes et prélude à la reconstruction d'une Europe meilleure, sous l'égide puissante de nos armées, afin que soient rejetés dans le néant les puissances occultes et les miasmes délétères venus d'Allemagne, de Sibérie, de l'Oural ou du Caucase.

Em. PERROT.

Paris, le 31 décembre 1939.

Sur l'autolyse aseptique de deux gommes insolubles.

RÉSUMÉ. — Les ferments hydrolysants qui ont provoqué la formation des gommes insolubles persistent dans celles-ci après leur exsudation et sont capables, en milieu aseptique, de continuer la lyse et de solubiliser ces gommes. Bien plus, leur activité permet, une fois cette solubilisation terminée, de lyser, par surcroît, une hémicellulose telle que l'albumen de *Gleditschia triacanthos*.

J'ai montré précédemment ⁽¹⁾ la persistance dans les gommes du Sénégal et dans celle de l'*Acacia dealbata* de ferments hydrolysants, capables d'agir sur les hémicelluloses en provoquant leur cytolysé.

J'ai montré également que les ferments sécrétés par le *Xanthochrous hispidus* et ayant produit la dégénérescence gommeuse du bois de platane possèdent, vis-à-vis de la matière ligneuse et en dehors du champignon, des propriétés analogues.

I. — GOMME D'ACACIA DECURRENS var. MOLLISSIMA.

Ayant reçu de Madagascar, par l'entremise de la Société des Tanins coloniaux, un échantillon récemment exsudé de gomme d'*Acacia decurrens* var. *mollissima*, qui présente la particularité, rare chez les gommes d'*Acacia*, d'être en grande partie insoluble, j'ai cherché si ses propres ferments pouvaient continuer leur action sur la gomme elle-même en l'autolysant plus ou moins complètement.

Un poids déterminé de gomme, prélevé par contusion dans le centre des rognons et lavé à plusieurs reprises à l'aide d'eau distillée stérilisée, a été disposé dans une fiole bouchée au caoutchouc et stérilisée, avec une quantité d'eau stérilisée, saturée de chloroforme, suffisante pour le recouvrir. Un excès de chloroforme a été maintenu au fond de la fiole et le tout placé à l'étuve à 25°.

L'expérience a été poursuivie pendant six mois.

Au début, on a observé une lyse très active de la partie insoluble ; celle-ci s'est ralentie ensuite progressivement et a fini par cesser.

Le produit de la macération a été alors soumis à un examen bactériologique pour s'assurer de sa stérilité, puis il a été centrifugé à grande vitesse ; le résidu a été lavé à deux reprises à l'eau distillée stérilisée, avec centrifugation consécutive ; les liquides de lavage ont été réunis au liquide de macération.

1. L. Lutz. Sur l'intervention des diastases sécrétées par les champignons dans la formation des gommes pathologiques. C. R. III^e Congr. Chim. biol., Paris, 1933, p. 371.

On a ainsi obtenu une portion soluble et une insoluble. Une partie aliquote de la première a été précipitée par l'alcool à 95° et pesée après dessiccation à l'étuve ; l'insoluble a été déterminé par pesée, également après dessiccation.

Le liquide alcoolique, séparé par filtration, a été ensuite précipité par l'acétate de plomb ; le précipité, recueilli sur un filtre, puis lavé, a été mis en suspension dans de l'eau distillée et décomposé par l'hydrogène sulfuré. Après filtration, le liquide a été évaporé à siccité, dans une capsule tarée, pour la pesée des substances intermédiaires entre les gommes et les sucres.

Enfin on a procédé, par dosage à la liqueur de FEHLING, à la détermination des matières réductrices solubles avant et après l'autolyse. La détermination avant autolyse a été faite après macération à la glace de la gomme concassée, dans de l'eau chloroformée, pendant vingt-quatre heures. Mais elle n'a pu être qu'approximative : la filtration du mélange, bien que faite à la trompe, est très lente et cela suffit pour permettre un début important de lyse de l'insoluble, celle-ci se manifestant, ainsi qu'il a été dit, avec une assez grande intensité, pour se ralentir progressivement.

Les résultats de ces dosages sont résumés dans le tableau suivant :

	AVANT autolyse	APRÈS autolyse
Insoluble.	93,20	33,23
Soluble total		66,77
Gomme soluble	6,80	43,21
Solubilisé à un état autre que celui de gomme		23,56
Substances intermédiaires entre les gommes et les sucres.	Faibles traces.	7,57
Matières réductrices totales exprimées en glucose	3,85	11,95

II. — GOMME DE MERISIER.

Les échantillons consistent en rognons transparents, de couleur blonde, prélevés aussitôt l'exsudation et bien mondés des débris d'écorce.

Ils ont été brisés chacun en deux parties à peu près égales, dont l'une servira pour l'expérience de lyse et l'autre pour l'analyse directe.

L'échantillon destiné à la lyse est préparé comme celui d'*Acacia mollissima* et placé à l'étuve à 25°.

Le second, concassé grossièrement, est introduit dans 250 cm³ d'eau distillée stérilisée renfermant un excès de chloroforme, et laissé à la glace pendant quarante-huit heures, en agitant de temps en temps à l'aide d'un agitateur stérile.

Le liquide surnageant servira au dosage : 1° de la gomme soluble, par précipitation à l'alcool à 95° ; 2° des substances non préci-

pitables par l'alcool, mais précipitables par l'acétate de plomb ; 3° des matières réductrices solubles.

Dans le premier échantillon, la lyse très rapide a été complète en huit jours.

Résultats rapportés à 100 gr. de gomme initiale :

	AVANT autolyse	APRÈS autolyse
Insoluble	99,66	Néant.
Soluble total	0,38	100
Substances intermédiaires entre les gommés et les sucres . . .	"	3,54
Matières réductrices totales, exprimées en glucose . . .	0,483	8,10

La comparaison des résultats, aussi bien avec la gomme d'*Acacia mollissima* qu'avec celle de merisier, montre la persistance, dans les gommés insolubles, d'un ferment hydrolysant qui, en présence d'eau chloroformée, a solubilisé près des deux tiers de la portion insoluble de la gomme d'*Acacia mollissima* et la totalité de celle de merisier, en triplant le poids de matières réductrices de la première et en augmentant de plus de seize fois celui de la seconde, en même temps qu'il faisait apparaître dans la première 7,5 % et dans la seconde 3,54 % de produits non précipitables par l'alcool, mais précipitables par l'acétate de plomb, donc intermédiaires entre les gommés et les sucres.

III. — ACTION DU LYSAT DE GOMME DE MERISIER SUR LES HÉMICELLULOSES

10 cm³ du lysat ont été transvasés dans un tube à essais stérilisé et additionnés d'un excès de chloroforme. A l'aide d'une spatule de platine flambée, on a délayé dans le liquide 0 gr., 10 de poudre demi-fine d'albumen de *Gleditschia triacanthos*.

Le tube a été disposé verticalement entre une source lumineuse et un tube de microscope braqué horizontalement, de manière à suivre la réaction sur les cellules de l'albumen.

La lyse s'est produite dès le début avec rapidité. Les membranes cellulaires ont montré les gonflements classiques par strates successives qui accompagnent la formation des mucilages, puis n'ont pas tardé à se fondre dans la solution gommeuse, laissant persister beaucoup plus longtemps les restes inattaqués du protoplasma, des granulations et des noyaux, qui se fondent cependant peu à peu dans la masse, mais sans arriver à disparaître complètement.

Au bout de quinze jours, la lyse des membranes a pu être considérée comme terminée.

Le ferment retenu par la gomme de merisier s'est ainsi montré capable de poursuivre son action cytolytique au delà de la solubilisation complète de cette gomme et de provoquer, par surcroît, la lyse gommeuse de l'albumen de *Gleditschia*.

Tous ces faits sont à rapprocher des observations relatives à l'hydrolyse des éléments de la membrane cellulaire par les ferments solubles sécrétés par les Champignons Hyménomycètes.

L. LUTZ,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

DEUXIÈME NOTE

Dialyse du chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la cellophane. Influence de la concentration de la solution et de la durée de l'expérience.

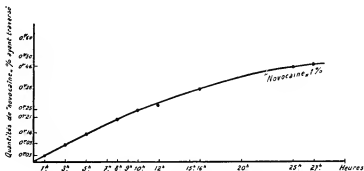
L'appareil est constitué par un tube en U en verre pyrex, d'un diamètre intérieur de 3 cm. et d'une capacité totale de 400 cm³, dont la partie médiane est traversée par une membrane de cellophane. L'étanchéité du système est assurée par un serrage à vis de la membrane entre les extrémités rodées des parties horizontales des deux demi-tubes. L'appareil de serrage, métallique, permet également de fixer le dispositif sur un support de bois. Quatre appareils semblables sont placés côte à côte sur le même support. Huit agitateurs de verre, à extrémités aplaties, suspendus à un cadre commun mû par un moteur électrique, agitent verticalement, au même rythme régulier, à raison de 120 à 130 mouvements par minute, le contenu des huit branches des quatre tubes en U. Ainsi, pouvons-nous comparer entre eux les résultats donnés par quatre expériences simultanées, effectuées dans les mêmes conditions extérieures, notamment de température.

a) *Influence de la durée de l'expérience sur le passage du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la membrane de cellophane n° 400 (40 gr. au mètre carré).*

100 cm³ de solution à 1 %, dans l'eau distillée, sont placés dans la branche droite (tube D) de chacun des appareils. Dans les branches gauches (tube G) sont placés 100 cm³ d'eau distillée. Les agitateurs sont mis en action et, à des heures fixées, des prélèvements sont effectués des deux côtés et servent au titrage de la base et à celui de

l'acide (chlore). Le premier de ces dosages est effectué par la méthode volumétrique d'ABILDGAARD (¹), le second est effectué par la méthode classique de CHARPENTIER-VOLHARD.

Dans le tableau suivant sont présentés, en fonction du temps, les résultats obtenus au cours de quatre essais. Ces résultats, qu'ils soient calculés à partir des poids de base, ou qu'ils le soient à partir des poids de chlore, sont exprimés en chlorhydrate de la base, ainsi voit-on, de suite, si le poids de chlore trouvé expérimentalement correspond ou non, moléculairement, au poids de base trouvé expérimentalement.



COURBE 1.

b) *Influence de la concentration sur le passage du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à travers la membrane de cellophane n° 400.*

Quatre solutions, de titre croissant, de « novocaïne » préparées dans l'eau distillée, à 0 gr. 50, 1 gr., 2 gr. et 4 gr. %, sont placées, à la quantité de 100 cm³, dans les branches droites des appareils, et mises en opposition avec 100 cm³ d'eau distillée, placés dans les branches gauches. Pour diminuer le volume des prélèvements, et faire simultanément quatre expériences complètes, on utilise, pour le dosage de la base, la méthode colorimétrique de P. CHÉRAMY (²). Dans le tableau suivant, nous présentons les résultats obtenus au cours de deux essais pour chaque concentration, les prélèvements étant faits dans le tube G ; ces résultats, exprimés en chlorhydrate, correspondent donc à la quantité de base ayant traversé la membrane.

Des chiffres présentés dans les tableaux précédents et des courbes qui les traduisent on peut tirer les déductions suivantes :

1. J. ABILDGAARD. *Pharmac. Acta Helvetica*, février 1935, n° 23, 40, p. 38, et J. ABILDGAARD et S. A. CROU. *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, 1931, 5, p. 129.

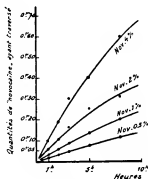
2. P. CHÉRAMY. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924, 7° s., 30, p. 408.

TABLEAU I.

EXPÉRIENCES	QUANTITÉS DE CHLORHYDRATE de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100, calculées à partir des poids de base (technique d'ABILDGAARD)											QUANTITÉS DE CHLORHYDRATE de paraaminobenzoy diéthylaminoéthanol en gramme pour 100, calculées à partir des poids de chlore (Technique CHARPENTIER-VOLHARD)					
	1 heure	3 heures	5 heures	7 heures	8 heures	9 heures	10 heures	12 heures	16 heures	25 heures	27 heures	1 heure	3 heures	5 heures	7 heures	8 heures	9 heures
I																	
Tube G.	0,030	0,090	0,144	"	0,204	"	"	"	"	"	"	0,028	0,082	0,136	"	0,204	
Tube D.	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	0,970	0,913	0,858	"	0,816	
II																	
Tube G.	0,036	0,090	0,144	0,193	"	"	"	"	"	"	"	0,036	0,086	0,149	0,190		
Tube D.	0,962	0,917	0,881	0,827	"	"	"	"	"	"	"	0,967	0,951	0,912	0,858		
III																	
Tube G.	0,036	0,080	0,136	"	"	0,220	"	"	"	"	"	0,032	0,082	0,136	"	"	0,227
Tube D.	0,962	0,917	0,872	"	"	0,803	"	"	"	"	"	0,967	0,913	0,880	"	"	0,808
IV																	
Tube G.	0,03	0,09	0,14	"	0,21	"	0,25	0,27	0,35	0,46	0,47						

TABLEAU II.

HEURES des prélèvements	QUANTITÉS DE CHLORHYDRATE de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol en gramme pour 100 calculées à partir des poids de base, présents dans le tube G (technique de CHÉRAMY)							
	0 gr. 50 ‰		1 gr. ‰		2 gr. ‰		4 gr. ‰	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1.	0,016	0,016	0,029	0,030	0,050	0,050	0,089	0,100
2.	0,030	"	0,050	"	0,100	"	0,185	"
3.	0,043	0,043	0,087	0,090	0,166	0,150	0,295	0,280
5.	0,068	0,063	0,138	0,140	0,250	0,220	0,400	0,420
8.	0,110	0,110	0,208	0,209	0,300	0,310	0,600	0,600



COURBE 2.

1° Les deux techniques de dosage de la base (ABILDGAARD, *tableau I* ; CHÉRAMY, *tableau II*) donnent des résultats réguliers et parfaitement comparables entre eux.

2° La somme des poids de chlorhydrate, trouvés dans les deux tubes correspondants (*tableau I*) donne un poids très voisin de 1 gr. Il y a donc, au moins dans les premières heures, très peu de perte de substance par adsorption sur les parois ou sur la cellophane, ou très peu de perte du solvant par évaporation.

3° Les résultats obtenus (*tableau I*) dans les différentes expériences, sont très voisins les uns des autres. Ils ne dépendent donc pas de façon aussi intense des variations des conditions extérieures (température) que ceux des essais de diffusion libre déjà présentés (°).

4° La comparaison des poids de chlorhydrate de paraamino-benzoyldiéthylaminoéthanol (*tableau I*), obtenus tant à partir des quantités de base, qu'à partir des quantités de chlore, montre une similitude telle qu'elle ne peut s'expliquer que par le passage concomitant, et en proportions équivalentes de la base et du chlore. Il est donc probable que c'est la molécule entière qui passe. Mais peut-être il y a-t-il en même temps passage d'ions en quantités équivalentes du fait de la loi de neutralité électrique? En tout cas, si le passage se fait sous forme d'ions, il ne semble pas que la charge électrique de la membrane elle-même crée un obstacle au passage de l'un des ions que nous avons dosés, ce qui semble contraire à un certain nombre de faits connus mais peut s'expliquer par le fait que la dialyse est faite contre l'eau distillée (4).

5° La courbe qui exprime les quantités de novocaïne, ayant traversé (notamment expérience IV du *tableau I*) est tout à fait régulière, elle tend peu à peu vers un maximum qui semble être atteint au deuxième jour. Le passage très accentué dans les premières heures se ralentit normalement, de façon régulière, lorsque les quantités présentes dans les deux branches de l'appareil tendent à s'égaliser.

6° Le passage à travers la membrane est, comme on pouvait s'y attendre, d'autant plus important que la concentration dans le tube D est plus forte au départ (*tableau II*).

Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER, André FIEYRE.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie
de l'Hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-sur-Seine.)

4. Rappelons, en effet, que, par suite de la charge des membranes, de quelque origine qu'elle soit, se produisent, au passage des ions, des retards ou même des arrêts de certains d'entre eux. C'est ainsi que d'après MICHAËLIS des membranes chargées négativement diminuent la mobilité des ions négatifs et que des membranes chargées positivement exercent la même action sur les ions positifs. A côté des travaux de l'auteur précédent, et de ceux d'autres auteurs étrangers : MOND et HOFFMANN, FUJITA, il faut citer les recherches, souvent même antérieures, de savants français : CHANOT, GIRARD, M^{lle} CHOUCHOUROU.

De plus, rappelons que si l'on cherche à faire dialyser contre l'eau distillée des ions provenant de la dissociation d'une même molécule, et si l'un des deux, soit par suite de sa charge, soit par suite de sa masse, ne peut pas traverser la membrane, l'autre, par suite des nécessités de la neutralité électrique, se trouve lui-même immobilisé. Ce phénomène constaté d'abord par OSTWALD, a été retrouvé et étudié depuis par d'autres auteurs parmi lesquels : MESTREZAT et GARREAU.

Pour la bibliographie de ces questions, voir les chapitres « Perméabilité des membranes », p. 36, « Relations entre les charges des membranes et la perméabilité sélective aux ions », p. 73, « Mécanisme des échanges à travers les membranes inertes », p. 86, dans l'ouvrage de E. GELLHORN et J. RÉGNIER : *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1936.

Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

TROISIÈME NOTE

Modifications du passage de la « novocaïne », à travers une membrane de cellophane, sous l'influence de l'addition de NaCl, d'HCl, de NaOH, de la variation de la température et de celle de l'épaisseur de la membrane.

Après avoir étudié dans une note précédente, où la technique a été exposée (1), l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, la durée du passage et la concentration, il était nécessaire d'étudier, par la même technique et sur le même sel, l'influence qu'exercent d'autres modifications soit de la solution, soit de la membrane.

a) *Influence de l'addition de quantités diverses de NaCl à la solution de chlorhydrate du paraaminobenzoyl-diéthylaminoéthanol sur son passage à travers la membrane de cellophane n° 400 (40 gr. au mètre carré).*

Le tableau suivant montre, en fonction du temps et pour des quantités croissantes de NaCl, le passage de la base dans le tube G, le dosage étant fait, ainsi que pour les expériences suivantes, par la technique de CHÉRAMY, sauf pour les temps de passage les plus longs (huit heures) où l'on employait la technique d'ABILDGAARD.

Pour faciliter les comparaisons, les chiffres sont, là encore, et pour les tableaux suivants, exprimés en chlorhydrate de la base.

Solutions de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. % additionnées des quantités suivantes, pour 100, de chlorure de sodium (tube D) :

QUANTITÉS pour 100 pa sées dans le tube G après	0 GR.	0 GR. 005	0 GR. 01	0 GR. 05	0 GR. 10	0 GR. 25	0 GR. 50	1 GR.
50 minutes . .	0 gr. 029	"	"	0 gr. 027	0 gr. 020	"	"	"
1 heure . . .	0 gr. 037	0 gr. 034	0 gr. 031	0 gr. 029	"	0 gr. 020	0 gr. 020	0 gr. 020
3 heures . . .	0 gr. 11	0 gr. 09	0 gr. 09	0 gr. 08	0 gr. 08	0 gr. 07	0 gr. 07	0 gr. 07
5 heures . . .	0 gr. 16	0 gr. 14	0 gr. 14	0 gr. 125	0 gr. 120	0 gr. 11	0 gr. 11	0 gr. 11
8 heures . . .	0 gr. 24	"	"	"	"	0 gr. 17	0 gr. 16	0 gr. 16

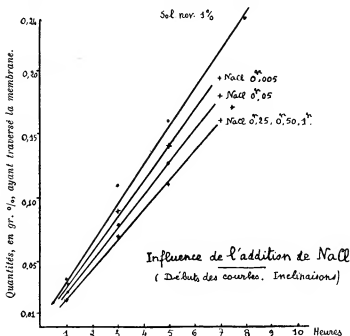


FIG. 1.

b) Influence des variations du pH.

La solution de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %, préparée dans l'eau distillée de pH 5,6, présente un pH voisin de 5,3 (échelle de MICHAELIS) ; l'addition fractionnée d'HCl ou de NaOH nous a permis de faire varier ce pH.

Solutions de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %, portées, par additions d'HCl ou de NaOH, aux pH suivants (tube D) :

PASSAGE dans le tube G après	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 5,3	pH 6	pH 7	pH 8
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
1 heure	0,01	0,02	0,02	0,03	"	0,03	0,03	0,02
2 heures	0,028	0,05	"	"	0,07	"	"	"
3 heures	0,05	0,06	0,08	0,09	0,10	0,10	0,09	0,07
5 heures	0,08	0,11	0,14	0,15	0,15	0,15	0,13	0,13
8 heures	0,11	0,16	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21

c) Influence de la température.

L'ensemble des appareils est porté à différentes températures : à 1° ou 2° par contact avec de la glace, et à 40° par de l'eau main-

tenue à cette température par un thermostat ; la température intermédiaire de 20° est, pour un jour choisi, celle du laboratoire. Les prélèvements en volume sont tous ramenés à la température de 20°.

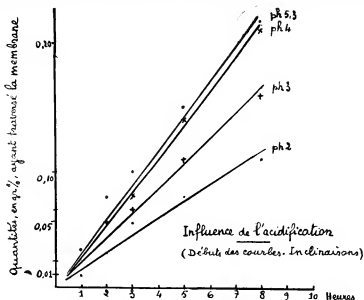


FIG. 2.

Solutions de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. %₀, portées à diverses températures (tube D) :

PASSAGE DANS LE TUBE G	1 à 2°	20°	40°
Après 1 heure	0 gr. 013	0 gr. 03	0 gr. 04
Après 3 heures	0 gr. 03	0 gr. 10	0 gr. 13
Après 5 heures	0 gr. 06	0 gr. 15	0 gr. 20

d) *Influence de l'épaisseur de la cellophane.*

Des cellophanes, de même qualité, mais d'épaisseurs diverses ont été mises en expérience : Cellophanes n° 300, à 30 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm., 02 ; n° 400, à 40 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm., 03 ; n° 600, à 60 gr. au mètre carré, ayant une épaisseur, approximative, de 0 mm., 04 ; n° 1200, à 120 gr. au mètre carré ; n° 1800, à 180 gr. au mètre carré.

De l'ensemble des résultats présentés dans les tableaux précédents et des courbes qui les expriment, on peut tirer les déductions suivantes :

1° Si l'on considère les additions de NaCl et de HCl, toutes

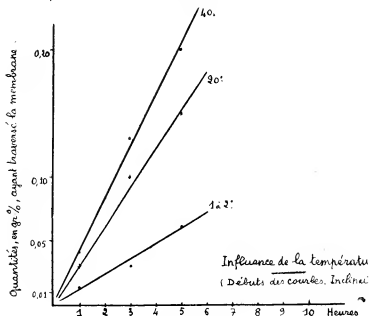


FIG. 3.

substances très ionisées, on peut admettre que leur apport supplémentaire d'ions Cl est susceptible de faire reculer l'ionisation propre du chlorhydrate de la base alcaloïdique. Il est probable qu'il en est bien ainsi, soit que le phénomène se passe par simple équilibre entre les molécules du chlorhydrate et les ions de ce sel, soit qu'il se produise, par double détente, en reconstituant l'acide chlorhydrique fourni par l'hydrolyse du chlorhydrate et par là en diminuant cette hydrolyse elle-même.

Quoi qu'il en soit, l'addition de NaCl diminue nettement la quantité de base ayant traversé et il en est de même pour l'addition de

Solutions de chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 % (tube D) en présence de cellophanes d'épaisseurs diverses :

PASSAGE DANS LE TUBE G	CELLOPHANES :				
	N° 300	N° 400	N° 600	N° 1.200	N° 1.800
Après 1 heure	0 gr. 04	0 gr. 03	0 gr. 018	0 gr. 010	0 gr. 005
Après 3 heures	0 gr. 11	0 gr. 09	0 gr. 05	0 gr. 028	0 gr. 016
Après 5 heures	0 gr. 17	0 gr. 15	0 gr. 08	0 gr. 05	0 gr. 03
Après 8 heures	0 gr. 25	0 gr. 21	0 gr. 12	0 gr. 07	0 gr. 05

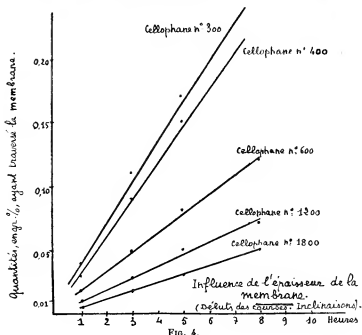


FIG. 4.

HCl. Si nous admettons le recul d'ionisation, il semble donc qu'on puisse conclure que les molécules passent bien, mais qu'elles passent moins vite que les ions.

Si l'on considère, maintenant, l'addition de NaOH, elle se traduit, à première vue, par une libération de la base alcaloïdique. Or, aux pH 6, 7 et 8 le passage de la base est sensiblement le même, du moins à la huitième heure, qu'aux pH normaux 5-5,3. Il semble donc qu'on puisse conclure que la base libre passe aussi facilement, ou presque, que la base salifiée. En tout cas elle ne passe pas plus facilement. Nous ne trouvons donc pas, dans ces essais, l'explication du phénomène connu ⁽²⁾ d'après lequel l'activité pharmacodynamique d'un anesthésique local (novocaïne ou cocaïne) est augmentée par l'alcalinisation.

Il faut, pour terminer cet examen, bien se rendre compte que toutes ces considérations ne sont valables qu'en première approximation. Nous ignorons, en effet, le rôle joué, par l'addition de NaCl, HCl, NaOH, sur l'hydratation des molécules et des ions, hydratation qui peut jouer un si grand rôle dans les phénomènes de passage ; nous ignorons également le rôle que peuvent jouer les substances

2. J. RÉGNIER. Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : Anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. *Thèse Doct. Sc. nat.*, Paris, 1925.

ajoutées, simplement par le fait qu'elles donnent naissance à des ions très mobiles. Nous n'avons pas tenu compte des phénomènes chimiques que, par exemple, la soude peut produire sur l'alcaloïde (saponification). Enfin, nous avons supposé implicitement (supposition totalement insoutenable dans le cas d'autres membranes, par exemple vivantes ou faites de substances retirées de cellules vivantes) que non seulement NaCl, mais encore HCl et NaOH ne modifiaient pas la texture de la membrane.

2° L'élévation de la température augmente nettement le passage. Cette augmentation est plus grande de 2° à 20° que de 20° à 40°.

3° L'épaisseur de la cellophane joue un rôle important. Plus l'épaisseur est grande, plus la vitesse de passage est ralentie. Cette constatation, qui coïncide avec celles déjà faites par ANSELMINO (2), sur l'influence du gonflement d'une membrane de gélatine, montre que, dans les phénomènes de passage à travers les membranes, il faut considérer non seulement le diamètre des pores, mais également la longueur du chemin à parcourir.

Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER, André FIEYRE.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie
de l'Hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-sur-Seine.)

Influence de la morphine et de ses dérivés, notamment la dihydrooxycodéinone, sur l'activité de l'acétylcholine.

Un certain nombre d'auteurs se sont déjà occupés de l'influence de la morphine et de ses dérivés sur l'activité de l'acétylcholine (1). C'est en essayant de préciser cette influence qu'il nous a été donné de découvrir dans la dihydrooxycodéinone un sensibilisateur de l'acétylcholine aussi puissant que l'ésérine, vis-à-vis de la préparation de sangsue tout au moins.

RECHERCHES SUR L'ACTION SENSIBILISANTE

Nos expériences ont porté sur les alcaloïdes suivants : apomorphine, codéine, dihydromorphine, dihydrooxycodéinone (eucodal),

3. K. J. ANSELMINO. *Biochem. Zeitschr.*, 1927, 192, p. 390.

1. G. DASTUGUE. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, p. 220.

J. H. QUASTEL et M. TENNEBAUM. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1937, 60, p. 228.

E. KAHANE et J. LÉVY. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 309.

dionine, ésérine, génomorphine, héroïne, morphine, papavérine, thébaine.

Les sangsues étaient chaque fois étalonnées à plusieurs reprises avec l'acétylcholine à 1 p. 400.000, en enregistrant la réaction correspondante pendant trois minutes. L'alcaloïde dont on recherchait l'action sensibilisante était ajouté six minutes avant l'addition d'acétylcholine.

Dans ces conditions, les concentrations d'alcaloïdes suffisantes pour produire une sensibilisation marquée sont les suivantes :

Ésérine	}	1 p. 50.000.000
Eucodal		
Codéine	}	1 p. 50.000
Morphine		
Dihydromorphine	}	1 p. 10.000
Apomorphine		
Cotarnine		
Papavérine		
Génomorphine		
Dionine	}	1 p. 5.000
Thébaïne		
Héroïne		1 p. 1.000

Du point de vue où nous nous sommes placés, nous aboutissons donc à une véritable *classification des alcaloïdes dérivés de la morphine* qui se trouvent répartis en trois groupes principaux : Un *premier groupe*, représenté par des alcaloïdes à *pouvoir sensibilisateur faible* ou très faible, nécessitant pour être manifeste des concentrations allant de 1 p. 10.000 à 1 p. 1.000 ; — Un *second groupe*, représenté par des alcaloïdes (codéine et morphine) à *pouvoir sensibilisateur considérable*, déjà marqué pour des concentrations de 1 p. 500.000 ; — Un *troisième groupe*, représenté par la dihydrooxycodéinone (eucodal), alcaloïde à *pouvoir sensibilisateur intense*, de même ordre de grandeur que celui de l'ésérine.

Nous insistons ici de façon toute particulière sur deux faits, que nous croyons nouveaux :

A. Présentation d'une classification des alcaloïdes dérivés de la morphine basée sur leur pouvoir sensibilisateur vis-à-vis de l'acétylcholine ;

B. Mise en évidence d'un sensibilisateur analogue à l'ésérine comme intensité de potentialisation : l'eucodal.

RECHERCHES SUR L'ACTION ANTAGONISTE

Un phénomène remarquable sur lequel — en ce qui concerne la morphine — E. KAHANE et J. LÉVY (*loc. cit.*, 1939) ont récemment insisté, c'est le fait qu'une substance sensibilisatrice sur une prépa-

ration non ésérinée peut devenir empêchante si on la fait agir après l'ésérine.

Nous avons voulu reprendre l'étude de ce phénomène non seulement pour la morphine, mais pour tous les alcaloïdes dérivés de la morphine dont nous venions d'apprécier le pouvoir potentialisateur.

Le muscle dorsal énérvé de sangsue est préparé suivant la technique de Minz et immergé dans 20 cm³ de liquide de RINGER aéré. L'étalonnage est pratiqué six minutes après ésérination (1 p. 400.000) par l'enregistrement pendant trois minutes de la contracture provoquée par l'addition d'acétylcholine à 1 p. 40.000.000. L'alcaloïde dont on veut étudier l'action inhibitrice est ajouté une minute avant l'addition d'acétylcholine. Des lavages abondants permettent d'encadrer chaque essai entre deux étalonnages.

Dans ces conditions, les concentrations d'alcaloïdes suffisantes pour produire une inhibition marquée sont les suivantes :

Héroïne	1 p. 200.000
Morphine	1 p. 100.000
Dihydromorphine	} 1 p. 50.000
Codéine	
Dionine	} 1 p. 10.000
Thébaïne	
Eucodal	} Peu ou pas d'action à 1 p. 5.000
Cotarnine	
Apomorphine	

Disons tout d'abord que le fait de trouver cette fois-ci une forte action antagoniste de l'héroïne n'est pas en contradiction avec le résultat d'une autre de nos propres expériences, signalée antérieurement (2), et suivant laquelle une concentration de 1 p. 50.000 d'héroïne ne possède aucun pouvoir empêchant. L'explication de cette contradiction apparente réside simplement en ce que l'action empêchante ne se manifeste que si l'alcaloïde est ajouté après l'ésérine ; c'est là un point important à retenir.

Nos résultats sont également en harmonie avec ceux de QUASTEL et TENNEBAUM (*loc. cit.*, 1937) qui signalent que, dans des conditions analogues, l'héroïne est un inhibiteur plus actif que la morphine et la codéine, la dionine ayant une activité plus faible à ce point de vue, l'apomorphine, la narcotine, la papavérine et la cotarnine n'ayant pas d'action inhibitrice nette.

Nous arrivons donc à une *nouvelle classification des mêmes alcaloïdes* déjà étudiés précédemment, et nous voyons qu'il existe un renversement total puisque l'alcaloïde le moins favorisant (héroïne) est le plus inhibiteur et que le plus favorisant (eucodal) n'a pas de pouvoir empêchant.

Nous nous sommes demandé si l'ésérine elle-même ne serait pas capable de manifester à son tour un pouvoir antagoniste vis-à-vis d'une préparation déjà sensibilisée par l'eucodal, par exemple.

Sur des muscles étalonnés par l'acétylcholine à 1 p. 40.000.000 en présence d'eucodal à 1 p. 400.000, nous avons ajouté une minute avant l'addition d'acétylcholine des doses croissantes d'ésérine (1 p. 40.000, 1 p. 10.000, 1 p. 5.000). Nous avons constaté que même à ces fortes doses, l'ésérine ne manifestait aucune action inhibitrice. De même que l'eucodal (contrairement aux autres alcaloïdes dérivés de la morphine) n'a pas de pouvoir inhibiteur vis-à-vis d'une préparation ésérinée, de même l'ésérine à la même concentration n'a pas de pouvoir inhibiteur vis-à-vis d'une préparation sensibilisée par l'eucodal.

Nous aurons l'occasion, par la suite, et notamment au sujet de l'eucodal, de discuter le mécanisme de l'action sensibilisante des alcaloïdes étudiés. Quant au mécanisme de l'action antagoniste, E. KAHANE et J. LÉVY le déclaraient, il y a peu de temps (1939), non élucidé et nous n'avons pas, pour le moment, de documents personnels à apporter sur ce point.

Nous ferons remarquer cependant que Kurt PLUM (1937) a déterminé l'activité spasmolytique des six alcaloïdes principaux de l'opium sur la musculature éternée de sangsue, les spasmes étant provoqués artificiellement par la nicotine. Il a trouvé que cette action spasmolytique correspondait à la constitution chimique, le groupe du phénanthrène (morphine, codéine, thébaïne) étant plus actif que la série isoquinoléique (papavérine, narcotine et narcéine). L'activité spasmolytique est dans le rapport suivant : thébaïne, 80 ; codéine, 10 ; morphine, 9 ; papavérine, 7 ; narcotine, 2 ; narcéine, 1.

Cette classification étant nettement différente de la nôtre, nous croyons pouvoir en déduire que le mécanisme de l'action spasmolytique vis-à-vis du muscle nicotinisé est différent de celui de l'action inhibitrice exercée par les mêmes substances vis-à-vis de l'acétylcholine sur le même muscle ésériné.

En conclusion, nous tenons à insister sur l'action favorisante de la dihydrooxycodéinone qui est aussi marquée que celle du sensibilisateur classique (FUHNER, Minz) : l'ésérine (³).

Gaston DASTUGUE.

André BRESSON.

(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Professeur : P. DODEL.)

3. Nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter pour la bibliographie et les détails expérimentaux à la thèse qui sera prochainement publiée sur ce sujet par l'un d'entre nous (André BRESSON. *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1940).

Sur les opiums d'Iran (1).

Les opiums d'Iran ont apparu depuis longtemps pour la première fois sur le marché européen et déjà, en 1835, MERCK, le premier, en fait mention. De nombreux auteurs en ont effectué des analyses dont il est difficile de comparer les résultats, étant donnée la différence des méthodes employées. De telles analyses ont été faites par MERCK, GUIBOUT, RÉVEIL, SÉPUT, WIGGERS, FINCKH, CARLES, HOWARD, MJOEN, HARTWICH, BONATI, SIEDLER, STOEDER, BURGAMI, SCHINDELMEISER, VAN DER WIELEN, JERMSTAD, JARDILLIER.

De tout ce qui a été dit, on peut retenir que :

1° Les opiums d'Iran ont été très longtemps considérés comme fréquemment falsifiés par addition de substances diverses (amidon, miel, sucs de fruits, etc.) ;

2° Le taux de morphine, du moins dans les échantillons loyaux, est considéré comme très satisfaisant ;

3° Quelques auteurs ont signalé des teneurs en narcotine particulièrement élevées ;

4° Des réserves ont été faites sur l'emploi possible des opiums iraniens dans les préparations galéniques, en raison du pourcentage très élevé des substances solubles dans l'eau qu'ils renferment.

En Iran, la préparation des opiums était autrefois entièrement libre. Depuis quelques années, à la suite des dispositions internationales prises pour réglementer la production de cette drogue, la totalité de l'opium iranien est préparée sous le contrôle immédiat de l'administration. Les opiums que l'on trouve en Iran sur le marché proviennent entièrement de cette fabrication ; il était intéressant d'étudier de plus près la valeur de ces drogues officielles.

La culture du pavot en Iran, la récolte du latex n'offrent aucune particularité notable et n'ont pas changé depuis les origines. La variété la plus fréquemment cultivée est le *Papaver somniferum* L. γ *album*, variété à fleurs blanches. Les régions sèches, qui manquent de pluie parfois pendant six ou sept mois, sont particulièrement aptes à cette culture. Celle-ci, maintenant limitée, est localisée aux régions suivantes : Broudjerd, Golpaygan, Hamadan, Kerman, Lorestan, Machehade, Malayer, Néhavande, Neichabour, Sabzevar, Varamine et Yazde.

Elle n'est possible qu'après l'autorisation administrative.

La récolte du latex se fait de la façon classique.

1. A. H. NÉZAMIE. Recherches sur les opiums d'Iran. *Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)*, Paris, décembre 1939. Nous renvoyons à ce travail pour tous renseignements techniques et bibliographiques.

La préparation du produit commercial est effectuée uniquement à Ispahan, Téhéran, Kerman et Broudjerd, dans les fabriques officielles. Le latex est étalé en couche très mince sur des planches de bois, exposé au soleil pendant vingt minutes environ ; on le malaxe avec une spatule et on l'expose au soleil de nouveau, et cela à plusieurs reprises. Le produit prend, au cours de ces opérations, une teinte claire très appréciée. Le latex, amené en consistance pilulaire par cette évaporation au soleil, est alors façonné sous les formes soit de briques, soit de bâtonnets : les briques, du poids d'une livre anglaise (*thériaque tchouné*), sont enveloppées de papier rouge ; les bâtonnets (*thériaque loulé*) mesurent de 18 à 20 cm. de longueur sur 5 à 10 mm. de diamètre ; leur poids est de 2 ou 4 mesghales (1 mesghale = 4 gr. 63). Après dessiccation, chaque bâtonnet est muni d'une banderole indiquant à la fois son poids et le montant de la taxe payée à l'Etat ; il ne peut être vendu sans cette banderole.

De ce que nous venons de dire, il résulte que l'opium iranien est bien constitué par le seul latex du pavot *sans addition d'aucune substance étrangère*. Il est inexact de dire, comme le Codex de 1937, que l'opium d'Iran est « généralement obtenu en concentrant le latex à feu doux avec addition de diverses substances étrangères telles que la gomme, puis malaxé et façonné ».

L'utilisation de l'opium à l'intérieur du pays est maintenant étroitement surveillée. Diverses dispositions énergiques ont été prises pour réduire l'usage de la drogue qui, en effet, est de plus en plus limité.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de l'administration iranienne, nous procurer un certain nombre d'échantillons : latex et bâtonnets. Nous avons fait l'analyse d'une quinzaine de ces échantillons ; cette analyse a porté sur les points suivants : recherche de l'amidon, dosage de l'humidité, des cendres, de la morphine, des alcaloïdes secondaires totaux, des sucres réducteurs.

Aucune remarque à faire pour les dosages de l'*humidité* et des *cendres*.

Le dosage de la *morphine* a été effectué par la méthode internationale du Codex de 1937 ; mais, dans un certain nombre de cas, nous avons effectué parallèlement le dosage d'après la technique du Codex de 1908. Cette comparaison nous a montré que les résultats obtenus par la méthode du Codex de 1908 sont toujours un peu supérieurs à ceux que donne la méthode actuelle ; les raisons en ont été déjà indiquées : la morphine obtenue par le procédé 1908 est souillée par un peu de sels de chaux, qu'élimine la reprise par l'alcool méthylique ; d'autre part, cette morphine n'est pas de la morphine anhydre. En titrant volumétriquement la morphine isolée d'après la méthode de 1908, nous avons été amené à montrer que

la correction apportée par le Codex de 1937, à savoir l'addition de 1 cm³ à la quantité d'acide sulfurique utilisée par le dosage, est justifiée par la présence d'alcool dans le liquide de précipitation ; la solubilité de la morphine est nettement augmentée par la présence de cet alcool.

Pour le dosage des *alcaloïdes secondaires totaux*, nous avons eu recours à la méthode qu'utilise le Codex de 1937 pour l'essai de l'« extrait total d'opium ». Nous avons pensé qu'il était peut-être nécessaire, lorsqu'on opère directement sur l'opium, de procéder à une purification supplémentaire des alcaloïdes. L'expérience nous a montré qu'après cette purification on obtient, en effet, un chiffre plus faible. Mais il en est de même lorsqu'on applique cette purification à l'extrait total d'opium : il y a perte d'alcaloïdes, aussi avons-nous renoncé à cette purification.

Enfin, nous attachons une importance particulière au dosage des *sucres réducteurs*. C'est à cause de la présence de fortes quantités de sucres réducteurs dans certains opiums qu'on avait conclu à leur falsification fréquente. On verra plus loin que tous nos échantillons renfermaient une très petite quantité de sucres réducteurs, excluant toute idée de falsification. A propos de ce dosage, nous avons montré la nécessité de procéder au préalable à une défécation complète, par le réactif de PATEIN, des liqueurs examinées. La purification par contact avec le charbon, proposée par JARDILLIER, est insuffisante. Elle n'élimine pas complètement les alcaloïdes, ce qui n'a pas grande importance puisque ceux-ci, comme nous l'avons vérifié, ne réduisent pas la liqueur de FEHLING ; mais surtout, elle n'élimine pas diverses substances réductrices qui ne sont pas des sucres. Ainsi nous avons trouvé :

Sucres réducteurs (exprimés en glucose pour 100 gr. d'opium non desséché).

Machehade	0 gr. 70
Neichabour (latex)	0 gr. 30
Sabzevar	0 gr. 15
Sabzevar (latex).	0 gr. 40
Yazde.	0 gr. 75

Les résultats de nos dosages sont consignés dans le tableau suivant :

On voit que : 1° Tous les opiums analysés ont une teneur en morphine supérieure à 10 % du poids sec ; parmi ces échantillons, le taux le plus élevé a été trouvé égal à 13,95 %.

2° Tous les opiums examinés sont très riches en alcaloïdes secondaires totaux ; ils en renferment de 17,280 à 23,369 %.

On avait déjà signalé que les opiums d'Iran ne convenaient pas à la préparation de l'extrait, parce que trop riches en substances solubles dans l'eau. Nous avons pu le vérifier : nous avons obtenu

RÉGION D'ORIGINE	ANNÉE de la récolte	HUMIDITÉ pour 100	MORPHINE pour 100	ALCALOÏDES secondaires totaux pour 100	CENDRES pour 100
Broudjerd	1937	7,5	10,55	24,373	3,30
Golpaygan	1936	8,00	—	19,582	3,50
—	1937	9,4	12,79	18,868	2,40
Hamadan	1936	7,5	—	18,486	2,70
—	1937	8,00	11,39	19,620	2,75
Lorestan	1937	8,1	12,022	22,423	2,95
Maclehade	1937	8,00	12,815	23,369	3,15
Malayer	1936	8,3	11,050	19,445	2,80
—	1937	7,9	10,800	18,155	2,95
Néhavande	1937	8,2	12,473	20,700	2,75
Neihabour	1936	7,9	12,890	21,670	3,04
Sabzevar	1936	8,5	—	18,870	3,25
—	1937	8,2	12,800	20,784	3,15
Varamine	1937	7,43	12,900	17,280	2,60
Yazde	1937	7,00	13,950	17,978	2,60

pour 2 échantillons des rendements de 65 et 64 % d'extrait sec à 7 % d'eau, ne titrant, malgré leur dessiccation plus poussée, que 19,80 et 18,05 % de morphine.

Nous avons également préparé, à partir de 2 échantillons, l'« extrait total d'opium » du Codex de 1937. Les résultats ont été peu satisfaisants, puisque nous avons obtenu des produits titrant respectivement :

	MORPHINE	ALCALOÏDES secondaires
A	32,45 %	33,10 %
B	33,00 %	26,61 %

Avec un opium de Smyrne, nous avons obtenu un produit titrant :

Morphine : 53,28 % et alcaloïdes secondaires : 13,68 %.

En préparant ces extraits totaux, nous avons été amené à critiquer, sur le point particulier suivant, le mode de préparation indiqué par le Codex :

Le Codex fait recueillir et dessécher le précipité obtenu par addition de CO_3K_2 à la liqueur d'épuisement. Il prescrit de reprendre par le chloroforme les liqueurs filtrées, d'évaporer la liqueur chloroformique et de reprendre le résidu de cette évaporation par l'alcool absolu en chauffant légèrement pour le dissoudre complètement, puis il ajoute : « Dissolvez dans la solution ainsi obtenue le précipité d'alcaloïdes précédemment recueilli. Neutralisez avec de l'alcool absolu chlorhydrique. » Cette solution est ensuite précipitée par l'éther.

Il semble, d'après cette rédaction, que le précipité d'alcaloïdes doit se dissoudre dans l'alcool absolu chlorhydrique. Or, l'expé-

rience montre qu'il n'en est rien : une grande partie du précipité reste, en effet, insoluble. On serait tenté de la séparer par filtration et de la rejeter. Or, cette partie insoluble dans l'alcool absolu chlorhydrique est entièrement soluble dans l'eau et renferme la presque totalité de la morphine. Il semble donc qu'il y a là une erreur au moins de rédaction et qu'il faille « délayer » et non « dissoudre » le précipité dans l'alcool absolu.

CONCLUSION. — Il ressort de ce qui précède que les opiums d'Iran, maintenant préparés sous le contrôle gouvernemental :

1° Sont obtenus sans aucune addition de substances étrangères, contrairement à ce qu'écrit le Codex de 1937 ;

2° Qu'ils ont une teneur très satisfaisante en morphine ;

3° Qu'ils sont riches en alcaloïdes secondaires totaux ;

4° Que s'ils ne conviennent pas à la préparation de l'extrait, ils conviennent à la préparation de la poudre officinale et, sans aucun doute, à celle du laudanum et de l'élixir parégorique.

Ainsi, l'opium d'Iran doit trouver sur le marché la place à laquelle lui donne droit sa qualité.

En terminant, nous attirons l'attention sur le point suivant : on sait que la morphine est maintenant retirée, en particulier en Hongrie et en Pologne, de la paille et des capsules desséchées de pavot. On peut craindre, dans ces conditions, que l'opium perde au moins une grande partie de son intérêt comme matière première pour l'extraction de la morphine. Etant donnée l'importance de l'opium pour l'Iran au point de vue économique, il se pose là un problème qui doit être envisagé avec la plus grande attention par les pouvoirs publics.

A. H. NÉZAMIE,

Docteur en pharmacie.

(Travail du Laboratoire de Matière médicale
de la Faculté de Pharmacie de Paris. Professeur : M. MASCRÉ.)

Sur la toxicité relative de la yohimbine, de la corynanthine et de la corynanthéine (*).

La yohimbine, qu'on sait être identique à la québrachine ⁽¹⁾, a été trouvée jusqu'ici, d'une part dans les écorces de trois Apocy-

(*) Communications à la Société de Pharmacie de Paris, séances du 2 juin 1937 et du 7 décembre 1938.

1. E. FOURNEAU et H. J. PAGE. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1914, 21. p. 7-16. — RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1928, 187, p. 142-145.

nées, les *Aspidosperma Quebracho-blanco* Schlecht. (2), *A. Peroba* Fr. Allem. (3) et *A. polyneuron* Muell. Arg. (4), d'autre part dans celles de deux Rubiacées, le *Pausinystalia Johimbe* (K. Schum.) Pierre (5) et le *Corynanthe paniculata* Welw. (6). Mais alors que, dans les *Aspidosperma*, elle se joint à des alcaloïdes très différents dont on peut aisément la séparer, elle est accompagnée, dans le *Pausinystalia Johimbe*, de plusieurs isomères dont il est très difficile de la débarrasser complètement. Bien que ces isomères soient nombreux, il n'en est aucun qui ait pu être identifié avec la corynanthine, c'est-à-dire avec celui qu'on n'a encore rencontré que dans les écorces du *Pseudocinchona africana* A. Chev. (7) où il accompagne son dérivé méthoxylé, la corynanthéine (8).

Ayant démontré que, si on l'apprécie par la méthode de CLARK et BROOM (9) qui utilise, comme on sait, l'utérus isolé de lapine, le pouvoir sympathicolytique de la corynanthine (10) et de la corynanthéine (11) se montre deux fois plus fort que celui de la yohimbine, il importait de déterminer avec exactitude le rapport qui existe entre la dose léthale de ces trois alcaloïdes.

Déjà, après avoir administré à des souris, par la voie intraveineuse, des doses croissantes des chlorhydrates des trois alcaloïdes, chaque dose de chacun de ces chlorhydrates étant injectée à six animaux, nous avons pu constater que, calculée par la méthode de KARBUR, la dose léthale moyenne par gramme de souris s'est montrée dans nos essais de 15 γ 84 pour le chlorhydrate de yohimbine (12), de 76 γ 67 pour celui de corynanthine (12), de 35 γ 84 enfin pour celui de corynanthéine (13), de telle sorte que le premier apparaît comme

2. O. HESSE. *Liebig's Ann. d. Chemie*, 1882, 211, p. 249-282.

3. E. ROTELIN. Contribucion al estudio de los Aspidosperma. *Trabaj. d. Institut. de Botan. y Farmacolog., Faculd. de Cienc. medic. de Buenos-Ayres*, 1918, n° 38, Buenos-Ayres.

4. L. FLORIANI. *Anales de Farmacia y Bioquímica*, 1930, 1, p. 135-139.

5. L. SPIEGEL. *Chem. Zeit.*, 1896, 20, p. 970.

6. RAYMOND-HAMET. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1934 (8° s.), 19, p. 209-214.

7. E. PERROT. *C. R. Ac. Sc.*, 1909, 148, p. 1465-1467. — E. FOURNEAU. *C. R. Ac. Sc.*, 1909, 148, p. 1770-1772; 1910, 150, p. 976-978. — E. FOURNEAU et FIORE. *Bull. Soc. chim. France*, 1911 (4° s.), 9, p. 1037-1040. — RAYMOND-HAMET. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, 42, p. 416-430.

8. P. KARRER et H. SALOMON. *Helvet. chim. Acta*, 1926, 9, p. 1059-1062. — RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, 197, p. 860-862; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1935 (8° s.), 22, p. 306-325.

9. W. A. BROOM et A. J. CLARK. *Journ. of Pharmacol.*, 1923, 22, p. 59-74.

10. E. ROTELIN et RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 117, p. 978-979 et 1935, 118, p. 33-36.

11. E. ROTELIN et RAYMOND-HAMET. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1935, 178, p. 305-307.

12. E. ROTELIN et RAYMOND-HAMET. *Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie*, 1935, 50, p. 241-250.

13. E. ROTELIN et RAYMOND-HAMET. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1935, 178, p. 305-307.

4,84 fois plus toxique que le second et 2,26 fois plus toxique que le dernier.

En outre, GLASER et HAEMPEL⁽¹⁴⁾ ont affirmé que la dose qui, injectée à trois bouviers (*Rhodeus amarus* L.) mâles non castrés d'environ 4 gr., les tue toutes trois en trois heures, est de 30 γ pour le chlorhydrate de yohimbine et de 1.500 γ pour celui de corynanthine, qui se montrerait ainsi cinquante fois moins toxique que son isomère.

Nous nous sommes alors proposé de rechercher, d'une part si les rapports entre les doses léthales des chlorhydrates de yohimbine, de corynanthine et de corynanthéine sont à peu près les mêmes chez le cobaye que chez la souris, d'autre part si, proportionnellement à celle du chlorhydrate de yohimbine, la toxicité de son isomère est aussi fortement abaissée chez la grenouille que chez le poisson. Tels sont les objets du présent travail.

I. — ESSAIS SUR LE COBAYE.

Nous avons employé exclusivement des cobayes non angora dont le pelage variait du blanc au jaune clair et le poids de 200 à 400 gr. Les expériences ont toutes été pratiquées les 23 et 24 novembre 1938. Les animaux, laissés sans nourriture durant douze heures avant l'essai, avaient été conservés à la température du laboratoire, c'est-à-dire entre 17° et 19°, non seulement pendant toute la journée nécessaire à cet essai, mais encore pendant toute celle qui l'avait précédé. Chacun des trois chlorhydrates préparés par nous dans un état d'aussi grande pureté chimique qu'il nous a été possible, avait été dissous au bain-marie, à la dose de 4 milligr. par centimètre cube, dans le soluté physiologique de chlorure de sodium. Les trois solutions ainsi préparées avaient été injectées dans la cavité péritonéale des cobayes à des doses s'échelonnant régulièrement depuis celle qui ne faisait périr aucun des animaux intoxiqués jusqu'à celle qui les tuait tous, chaque dose de chacun des trois chlorhydrates étant injectée à vingt animaux. Tout cobaye non mort vingt-quatre heures après l'injection fut considéré comme définitivement survivant à l'intoxication.

Les résultats de nos essais nous ont permis, d'une part de tracer les courbes de toxicité permettant de déterminer graphiquement la dose léthale 50 % de chacun des chlorhydrates, d'autre part de calculer en appliquant la formule de KARBEN la dose léthale moyenne de ces trois sels.

Rappelons ici que la dose léthale 50 % est celle à laquelle

14. E. GLASER et O. HAEMPEL. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac.*, 1937, 185, p. 585-589.

TABLEAU I. — Application de la formule de Kärber à la détermination de la dose létale moyenne du chlorhydrate de yohimbine chez le cobaye.

POIDS du plus léger et du plus lourd des animaux de chaque série, en grammes	TEMPS MINIMAL ET MAXIMAL écoulé entre l'injection et la mort	DOSE INJECTÉE en milligrammes par kilogramme de cobaye	ANIMAUX survivants	ANIMAUX morts	<i>z</i>
250-350	"	20	20	0	
260-390	"	30	20	0	
300-380	10-16 minutes.	40	14	6	3
280-400	8-25 minutes.	50	0	20	13
260-390	19 animaux sont morts entre 8 et 18 minutes; le 20 ^e a succombé après 8 heures.	60	0	20	
	d		10	10	
	$z.d$		30	130	
	$(\alpha M) = 50 - \frac{160}{20} = 42$ milligr. par kilogramme.				

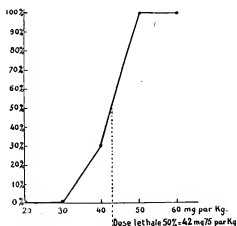


FIG. 4. — Toxicité du chlorhydrate de yohimbine pour le cobaye.

succombe la moitié des animaux intoxiqués, tandis que la dose létale moyenne n'est autre que la moyenne arithmétique de toutes les doses léthales individuelles, moyenne qu'on peut calculer, soit par la méthode de TREVAN⁽¹⁵⁾, soit par celle de WIECHOWSKI⁽¹⁶⁾, soit mieux encore par celle de KÄRBER⁽¹⁷⁾ sur laquelle nous avons

15. J. W. TREVAN. *Proceed. of the r. Soc. of London*, ser. B, 1927, 101, p. 488.16. W. WIECHOWSKI. *Verhandl. d. Deutsch. pharmakolog. Gesellsch.*, 7te Tagung, Supplément à : *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, 1928, 128, p. 135-137.17. G. KÄRBER. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1931, 162, p. 480-483.

attiré l'attention dès 1932 et dont l'unique dénigreur, l'Anglais Gad-

TABEAU II. — Application de la formule de Kärber à la détermination de la dose létale moyenne du chlorhydrate de corynanthine chez le cobaye.

POIDS du plus léger et du plus lourd des animaux de chaque série, en grammes	TEMPS MINIMAL ET MAXIMAL écoulé entre l'injection et la mort	DOSE INJECTÉE en milligrammes par kilogramme de cobaye	ANIMAUX survivants	ANIMAUX morts	<i>z</i>
315-400	"	100	20	0	
215-300	"	125	20	0	
285-370	2 animaux sont morts entre 25 et 32 minutes, 2 entre 1 heure et 7 heures, 2 enfin en plus de 7 heures.	150	14	6	3
					10
220-365	2 animaux sont morts entre 15 et 35 minutes, 2 entre 1 heure et 7 heures.	175	6	14	14
205-290	10 animaux sont morts entre 12 et 26 minutes, 4 entre 1 heure et 7 heures.	200	6	14	17
215-250	10 animaux sont morts entre 15 et 35 minutes, 10 entre 1 heure et 6 heures.	225	0	20	
235-325	16 animaux sont morts entre 12 et 35 minutes, 4 entre 50 et 65 minutes.	250	0	20	
<i>d</i>		25	25	25	
<i>z.d</i>		75	250	350	425

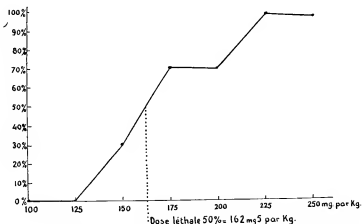
$$(\text{M}) = 225 - \frac{1.100}{20} = 170 \text{ milligr. par kilogramme.}$$


FIG. 2. — Toxicité du chlorhydrate de corynanthine pour le cobaye.

DUM⁽¹³⁾, a dû admettre l'exactitude. Dans cette formule qui s'exprime ainsi :

$$(\alpha M) = Dm - \frac{\Sigma(z.d)}{m}.$$

TABLEAU III. — Application de la formule de Kürber à la détermination de la dose létale moyenne du chlorhydrate de corynanthéine chez le cobaye.

POIDS du plus léger et du plus lourd des animaux de chaque série, en grammes	TEMPS minimal et maximal écoulé entre l'injection et la mort, en minutes	DOSE INJECTÉE en milligrammes par kilogramme de cobaye	ANIMAUX survivants	ANIMAUX morts	z
350-395	"	50	20	0	
205-295	"	60	20	0	
200-345	20-25	70	18	2	1
240-330	12-20	80	8	12	7
240-280	7-14	90	8	12	12
250-355	9-18	100	6	14	13
205-320	8-28	110	6	14	14
210-320	10-20	120	2	18	16
230-300	9-22	130	0	20	19
d		10 10 10 10 10 10 10 10			
z.d		10 70 120 130 140 160 190			
$(\alpha M) = 130 - \frac{820}{20} = 89$ milligr. par kilogramme.					

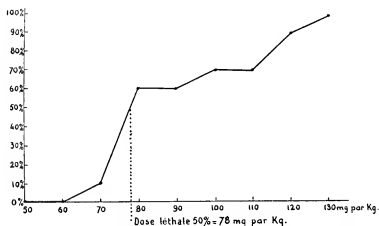


FIG. 3. — Toxicité du chlorhydrate de corynanthéine pour le cobaye.

18. RAYMOND-HAMET. *Rev. de Pharmacol. et de Thérapeut. expér.*, 1932, 2, p. 263-309.

19. J. H. GARRUM. *Methods on biological Assay depending on a quantal response. Reports on biological Standards. III. Medical Research Council, London, 1933, p. 27-28.*

(α M) représente la moyenne arithmétique, Dm la dose à laquelle tous les animaux réagissent, z la demi-somme des animaux réagissant à deux doses consécutives, d la différence des chiffres de deux doses consécutives, m le nombre des animaux de chaque groupe.

Ajoutons que la dose létale 50 % n'est égale à la dose létale moyenne que quand le point qui, sur la courbe de toxicité, correspond à la dose 50 %, divise cette courbe en deux branches parfaitement symétriques.

TABEAU IV. — Application de la formule de Kärber à la détermination de la dose létale moyenne du chlorhydrate de yohimbine chez la grenouille rousse.

DOSE INJECTÉE EN γ par gramme de grenouille	ANIMAUX SURVIVANTS				ANIMAUX MORTS				z
15	10				0				1
20	8				2				3
25	6				4				5,5
30	3				7				6,5
35	4				6				6
40	4				6				7
45	2				8				9
50	0				10				
55	0				10				
d	5	5	5	5	5	5	5	5	
z. d	5	15	27,5	3,5	30	35	45		

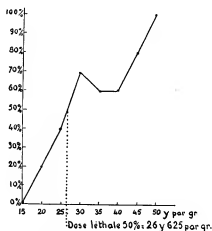
$$(\alpha M) = 50 - \frac{190}{10} = 31 \gamma \text{ par gramme.}$$


FIG. 4. — Toxicité du chlorhydrate de yohimbine pour la grenouille rousse.

II. — ESSAIS SUR LA GRENOUILLE ROUSSE.

Nous avons fait usage de grenouilles rousses (*Rana temporaria* Gunther) que nous avons dû acheter chez un revendeur et qui ne provenaient pas de la même localité et n'avaient pas été capturées à la même date. Les essais ont eu lieu le 18 novembre 1935. Pendant les vingt-quatre heures précédant cet essai et pendant les vingt-

TABLEAU V. — Application de la formule de Kärber à la détermination de la dose létale moyenne du chlorhydrate de corynanthine chez la grenouille rousse.

DOSE INJECTÉE EN γ par gramme de grenouille	ANIMAUX SURVIVANTS			ANIMAUX MORTS			Σ
150	10			0			2,5
200	5			5			7,5
250	0			10			8,5
300	3			7			8,5
350	0			10			9,5
400	1			9			9,5
450	0			10			9,5
500	0			10			
d	50	50	50	50	50	50	
Σd	125	375	425	425	475	475	

$$(\alpha M) = 450 - \frac{2.360}{10} = 214 \text{ } \gamma \text{ par gramme.}$$

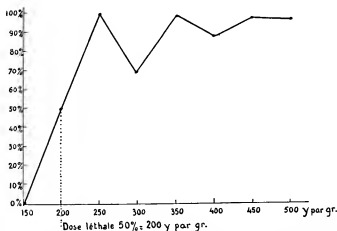
$$(\alpha M) = 250 - \frac{500}{10} = 200 \text{ } \gamma \text{ par gramme.}$$


Fig. — Toxicité du chlorhydrate de corynanthine pour la grenouille rousse.

quatre heures qu'a duré celui-ci, les animaux ont été enfermés dans des paniers d'osier dont le fond avait été préalablement recouvert d'une couche assez épaisse de *Sphagnum* imbibé d'eau et qui étaient tous contenus dans un grand réservoir métallique dont la température intérieure n'avait varié pendant ces quarante-huit heures que de 16° à 17°. Les chlorhydrates de yohimbine et de corynanthine ont été dissous au bain-marie dans le soluté physiologique de chlorure de sodium, le premier à la dose de 1 milligr. par centimètre cube, le second à celle de 8 milligr. par centimètre cube. Les injections ont été pratiquées dans les sacs lymphatiques ventraux au moyen d'une fine aiguille fixée à une seringue graduée en centièmes de centimètre cube. Toute grenouille non morte vingt-quatre heures après l'injection fut tenue pour définitivement survivante.

III. — CONCLUSIONS.

Ainsi donc, par kilogramme de cobaye intoxiqué par la voie intrapéritonéale, la dose léthale 50 % est de 42 milligr., 75 pour le chlorhydrate de yohimbine, de 162 milligr., 5 pour celui de corynanthine et de 78 milligr. pour celui de corynanthéine, alors que la dose moyenne est de 42 milligr. pour le premier de ces sels, de 170 milligr. pour le second, de 89 milligr. pour le troisième.

La comparaison de ces valeurs montre que si l'écart entre les doses léthales 50 % et les doses léthales moyennes est faible pour les chlorhydrates de yohimbine et de corynanthine, puisqu'il n'est que de 1,78 % pour le premier et de 4 % pour le second, il est assez grand pour le chlorhydrate de corynanthéine avec lequel il atteint 14 %.

Quoi qu'il en soit, l'évaluation de la toxicité des trois chlorhydrates est peu modifiée si on la fonde sur les valeurs des doses léthales 50 % ou sur celles des valeurs léthales moyennes. Alors, en effet, que la dose léthale 50 % du chlorhydrate de yohimbine est 3,80 fois plus faible que celle du chlorhydrate de corynanthine et 1,82 fois moins forte que celle du chlorhydrate de corynanthéine, la dose léthale moyenne du premier est 4,04 fois plus faible que celle du second et 2,11 fois moins forte que celle du troisième.

Si nous rapprochons les valeurs des doses léthales moyennes des trois chlorhydrates qui nous ont été fournies par le cobaye intoxiqué par la voie intrapéritonéale de celles qu'avec ROTHLIN nous avons précédemment obtenues pour la souris empoisonnée par la voie intraveineuse, nous constatons que, chez les deux espèces animales, le rapport entre le pouvoir toxique des trois chlorhydrates est à peu près le même. En effet, relativement à celle du chlorhydrate de corynanthine, la toxicité de celui de yohimbine est 4,84 fois plus forte

chez la souris, 4,04 fois plus élevée chez le cobaye, cependant que, par rapport au chlorhydrate de corynanthéine, celui de yohimbine se montre 2,26 fois plus toxique chez la souris, 2,11 fois chez le cobaye. Bien qu'une telle concordance entre les résultats expérimentaux observés chez la souris et ceux constatés chez le cobaye soient hautement démonstrative, il serait prématuré d'affirmer qu'elle s'étend à tous les Mammifères car la souris (*Mus musculus* L.) et le cobaye (*Cavia porcellus* L.) appartiennent à un même ordre zoologique, celui des Rongeurs.

Etudions maintenant les résultats de nos essais sur la grenouille.

Telles qu'elles résultent des courbes de toxicité, les doses léthales 50 % sont, par gramme de grenouille rousse, de 26 γ 625 pour le chlorhydrate de yohimbine, de 200 γ pour celui de corynanthine.

Telles qu'on les obtient en appliquant la formule de KARBUR, les doses léthales moyennes sont, par gramme de grenouille rousse, de 31 γ pour le chlorhydrate de yohimbine et de 200 γ ou de 214 γ pour celui de corynanthine, suivant qu'on considère comme dose à laquelle tous les animaux réagissent celle de 250 γ qui a bien tué 10 grenouilles sur 10, mais qui, portée à 300 γ et injectée à 10 autres grenouilles, en a laissé survivre 3, ou bien au contraire la dose de 450 γ qui a fait périr 10 grenouilles sur 10, mais qui, élevée à 500 γ , a encore provoqué la mort de la totalité des animaux intoxiqués.

Qui n'est pas familier des essais de toxicité sur la grenouille pourrait s'étonner que, pour le chlorhydrate de yohimbine et surtout pour celui de corynanthine, le pourcentage de mortalité paraisse, tout au moins pour certaines de ses valeurs, varier en raison inverse de la grandeur de la dose injectée. C'est là cependant une anomalie qu'on observe fort souvent, non seulement quand le matériel animal utilisé n'est pas absolument homogène, mais encore quand chaque pourcentage n'est établi que sur un nombre insuffisant de grenouilles.

En tout cas, il convient de remarquer qu'ici la dose léthale 50 % diffère très peu de la dose léthale moyenne, puisque pour le chlorhydrate de yohimbine celle-là est de 26 γ 625, celle-ci de 31 γ et que pour le chlorhydrate de corynanthine, la première est de 200 γ , la seconde de 214 γ .

On doit aussi reconnaître que le rapport entre la toxicité des deux chlorhydrates ne diffère que bien peu quand on se fonde pour l'évaluer soit sur les doses léthales 50 %, soit sur les doses léthales moyennes. Dans le premier cas, en effet, le chlorhydrate de yohimbine se révèle 7,51 fois plus toxique que celui de corynanthine, alors que dans le second, il se montre 6,90 fois plus toxique que ce dernier.

Bien que, relativement à celle de la yohimbine, la toxicité de la

corynanthine soit un peu plus abaissée chez la grenouille que chez la souris et que chez le cobaye, le rapport entre la dose léthale moyenne des deux chlorhydrates n'est pas très différent chez ces trois espèces animales, puisqu'il est de 6,90 chez la grenouille, de 4,84 chez la souris et de 4,04 chez le cobaye. Mais, même en la plus élevée de ces trois valeurs, c'est-à-dire dans celle qu'il atteint chez la grenouille, ce rapport s'écarte considérablement de celui que GLASER et HAEMPEL ont prétendu avoir observé chez la bouvière qui, à les en croire, exigerait pour mourir 50 fois plus de chlorhydrate de corynanthine que de chlorhydrate de yohimbine. Faut-il admettre que les Poissons et les Batraciens réagissent à ces deux poisons de façon tout à fait différente ou ne vaut-il pas mieux penser que GLASER et HAEMPEL ne pouvaient obtenir des résultats exacts en ne déterminant la dose léthale 100 %, c'est-à-dire celle qu'on sait la plus difficile à fixer avec exactitude, que sur trois poissons, dont le poids n'était pas même rigoureusement égal ?

RAYMOND-HAMET.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

CAZZANI (professeur Ugo). **Ipodermoterapia**. Un vol. in-8°, 957 pages, 179 figures. Industrie grafiche italiana Stucchi, Milano, 1939. En vente au *Bollettino chimico-farm.*, Milano. Prix : 100 livres. — Ce livre est une réédition, revue, augmentée, corrigée, de la première édition, parue en 1928.

La première partie expose les généralités sur la préparation des solutés et des suspensions injectables, leur répartition en récipients convenables, leur stérilisation, leur conservation et les techniques de contrôle : contrôle de la stérilité, contrôle technique et biologique.

Dans la seconde partie, les médicaments utilisables par voie hypodermique sont classés par ordre alphabétique; pour chacun d'eux, l'auteur donne tous renseignements nécessaires à la préparation des formes injectables : action thérapeutique, posologie, technique de stérilisation. On se rendra compte du nombre des substances étudiées et de l'abondance des renseignements quand on saura que cette deuxième partie ne compte pas moins de 600 pages. Un index alphabétique, un index des noms d'auteurs (parmi lesquels beaucoup d'auteurs français) permettent de consulter facilement ce très utile ouvrage, qui apporte une documentation importante sur une partie délicate de l'art pharmaceutique.

M. MASCRÉ.

BAYLET (Henry). Contribution à l'étude des essais physiques des vins. Thèse Doct. Pharm. (Univ. Montpellier). 110 pages, 7 figures. Louis JEAN, impr.-édit., Gap, 1938. — Si les essais physiques n'apportent pas encore en œnologie des éléments d'appréciation et de différenciation des échantillons aussi nombreux et indiscutables que les essais chimiques, il ne faut pas en conclure qu'ils demeurent sans valeur et sans utilité. Malgré les difficultés expérimentales inhérentes aux travaux poursuivis dans ce domaine, M. le professeur CANALS n'a pas craint de diriger l'un de ses élèves M. BAYLET, vers des études de physique appliquée à l'œnologie et d'essayer de nous apporter ainsi, non seulement les techniques modernes, mais encore et surtout les résultats numériques dont nous manquons.

M. BAYLET a rompu ses premières lances dans le champ clos du laboratoire successivement contre la tension superficielle, la viscosité, la conductivité, la concentration en ions hydrogène, le potentiel oxydo-réducteur des vins et nous devons ajouter qu'il s'est comporté honorablement dans ce tournoi. Parmi ses meilleurs résultats, nous retiendrons :

a) La variation de la tension superficielle avec le temps dans les vins désalcoolisés;

b) L'existence de relations entre la viscosité d'un vin et sa teneur en éthanol, en glycérol ou en substances volatiles;

c) La confirmation de certains travaux sur le pH des vins et notamment sur la relation étroite entre cette grandeur et l'indice Fonze-Diacon (rapport $R = \text{acide tartrique total/potasse totale}$).

Entre les pH limites des vins, soit pH 2,5 et pH 4, cette relation s'écrit :

$$R = 2,81 - 0,59 \text{ pH}$$

d) La détermination du potentiel rédox auquel l'auteur a apporté tous ses soins. Pour fixer nos idées, signalons que ce potentiel, ou mieux sa traduction en notation rH , varie entre 15,2 et 18,1 pour la centaine d'échantillons étudiés pris à l'état naturel, et de 17,8 à 21,1 pour ces mêmes vins après cinq minutes d'oxydation par l'oxygène gazeux.

Selon M. BAYLET, les plus grandes valeurs de la différence $EH_2 - EH_1$ (potentiel après et avant oxygénation) s'observent avec les vins de pH élevé et elles représenteraient le pouvoir accepteur d'oxygène d'un vin, c'est-à-dire son degré d'oxydabilité. C'est une notion relativement nouvelle en œnologie et dont la connaissance doit être désormais présente à l'esprit lors d'une étude sur les phénomènes de vieillissement. Son intérêt n'échappera pas aux spécialistes de ces questions.

Au cours de ses travaux, M. BAYLET a pu noter d'autre part le caractère un peu trop étroit de certaines affirmations touchant cette branche de la science appliquée. Par exemple, et contrairement à l'opinion courante selon laquelle un vin de pH élevé, de l'ordre de 3,7, serait « candidat à la tourne », M. BAYLET a pu conserver pendant deux ans et plus sans altération des vins de pH 4 ou même légèrement supérieur.

L'œnologie à la lumière de telles notions de physique rajeunie ne peut que susciter l'activité scientifique du pharmacien. M. BAYLET aura certainement des imitateurs.

R. DOLIQUE.

DUMAS (Paul). Considérations sur le traitement des brûlures dues au brome. Thèse Doct. Méd. Montpellier. Un vol. in-8°, 33 pages, impr., Ch. DÉHAN, Montpellier, 1938. — Il est assez rare, dans ce *Bulletin*, d'analyser les thèses de Médecine, et si nous présentons à nos collègues la thèse de M. Paul DUMAS, typographiquement courte, nous espérons leur être cependant utile.

Les brûlures par le brome ont déjà fait l'objet d'un certain nombre de publications que l'auteur signale dans une bibliographie comportant quinze références. La contribution personnelle consiste en la description d'un cas de brûlure allant jusqu'au 3^e degré et dans l'application heureuse qu'il a faite de la méthode devenue bien classique du tannage des brûlures imaginée par DAVIDSON (*Annals of Surgery*, 1927, 85, 481).

Ce travail comprend la rédaction de l'observation de M. le professeur MASSABEAU relative au cas étudié (celui de M. Pierre MONNIER dont nous analyserons un jour une thèse sur l'insuline), puis quelques rapides chapitres sur l'étiologie, la symptomatologie (lésions cutanées, lésions muqueuses, phénomènes généraux), les complications, le pronostic, le diagnostic et la thérapeutique). Retenons de ce traitement qu'il diffère complètement du traitement habituel (désinfection, épiluchage chirurgical, application de liniment oléo-calcaire ou d'oléo-goménol). Dans le cas décrit, la neutralisation préalable par la solution de bicarbonate à 2,5 % n'a même pas été pratiquée; après un simple lavage à l'eau sur les lieux de l'accident et transport à l'hôpital, les zones brûlées furent immédiatement pulvérisées avec une solution de tanin à 5 % (et non % comme indiqué par erreur à la p. 14) et ce traitement répété toutes les deux heures le jour de l'accident.

Sur la main droite, la brûlure n'ayant pas dépassé le 1^{er} degré, le tannage amena la guérison en huit jours sauf celle d'une petite surface non tannée. Sur la main gauche (3^e degré), la guérison fut obtenue en quinze jours, ce qui est un gain très appréciable sur le traitement habituel, à résultats plus tardifs. A défaut de tanin, on peut employer le mercurochrome en solution à 1 ou 2 %.

R. DOLIQUE.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Influence de l'isomérisation optique dans l'utilisation du tryptophane, de l'histidine et de la lysine pour la croissance de la souris. The influence of optical isomerism on the utilisation of tryptophane, histidine and lysine for growth mouse. TOTTER (J. R.) et BERG (C. P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 127, n° 2, p. 375. — Chez les souris comme chez les rats, la croissance provoquée par les isomères artificiels de l'histidine et du tryptophane est plus faible que celle provoquée par les isomères naturels. La lysine artificielle ne produit pas de croissance lorsqu'on l'ajoute aux régimes déficients en lysine naturelle.

R. L.

Le métabolisme des acides aminés N-méthylés. I. Efficacité de l' α -N-monométhyllysine et de l' α -N-diméthyllysine pour la croissance. The metabolism of N-methylated amino acids. I. The availability of α -N-monomethyllysine and α -N-dimethyllysine for growth. GORDON (W. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 127, n° 2, p. 487. — Les rats maintenus à un régime déficient en cystine et en méthionine peuvent reprendre leur croissance par simple addition à la ration des dérivés N-monométhylés de l'homocystine. Ces composés seraient oxydés avec production de méthylamine et d'acides α -cétoniques correspondants. L' α -monométhyllysine et la N-diméthyllysine ne sont d'aucune action sur la croissance des rats soumis à un régime insuffisant en lysine.

R. L.

Détermination chimique de la vitamine B₁. I. Réaction entre la thiamine en solution aqueuse pure et la p-aminoacétophénone diazotée. Chemical determination of vitamin B₁. I. Reaction between thiamine in pure aqueous solution and diazotized p-aminoacetophenone. MELNICK (D.) et FIELD (H. JR.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 2, p. 505. — Le xylène est le solvant de choix pour l'extraction du produit de la réaction aqueuse de la vitamine B₁ ou thiamine et de la p-aminoacétophénone diazotée. Cette réaction spécifique est susceptible d'être utilisée pour le dosage de la vitamine B₁.

R. L.

Dosage chimique de la vitamine B₁. II. Méthode de dosage de la thiamine dans les substances biologiques par la p-aminoacétophénone diazotée. Chemical determination of vitamin B₁. II. Method for estimation of the thiamine content of biological materials with the diazotized p-aminoacetophenone reagent. MELNICK (D.) et FIELD (H. JR.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 2, p. 515. — Le dosage chimique de la vitamine B₁ peut être obtenu, d'une façon satisfaisante, en mettant en œuvre le principe mis en évidence dans le travail précédent, l'extraction et la concentration de la vitamine étant au préalable réalisées selon les techniques décrites.

R. L.

Dosage chimique de la vitamine B₁. III. Conversion quantitative enzymique de la cocarboxylase (pyrophosphate de thiamine) en vitamine libre. Chemical determination of vitamin B₁. III. Quantitative enzymic conversion of cocarboxylase (thiamine pyrophosphate) to the free vitamin. MELNICK (D.) et FIELD (H. JR.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 2, p. 531. — Pour que le dosage de la vitamine B₁ s'étende également au monophosphate de thiamine ou cocarboxylase, il est nécessaire de libérer préalablement la vitamine par hydrolyse. Dans la levure sèche, 75 % de la vitamine B₁ se trouve sous forme d'esters dont l'hydrolyse se produit naturellement sous l'action de la phosphatase. Dans le riz poli et le germe de blé, la majeure partie de la vitamine B₁ est sous forme libre.

R. L.

Composition en amino-acides des kératines. La composition de la gorgonine, de la spongine, des queues de tortues et d'autres kératines. The amino-acid composition of keratins. The composition of gorgonin, spongin, turtle suetes, and other keratins. BLOCH (R. J.) et BOLLING (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 3, p. 685. — La gorgonine, la spongine, les queues de tortues et une excroissance cornée du bec du pélican sont constituées de pseudokératines et caractérisées par leur teneur en lysine et en arginine, leur insolubilité et leur résistance à la digestion diastasique. Elles présentent des différences caractéristiques dans leurs compositions en amino-acides. L'origine et les relations possibles entre les eukératines et les pseudokératines sont discutées.

R. L.

Nécessité de la valine dans les régimes. The dietary indispensability of valine. ROSE (W. C.) et EPPSTEIN (S. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 3, p. 677. — L'emploi des régimes dépourvus de protéines, mais contenant des mélanges d'acides-amino purifiés, a montré que la valine est un élément indispensable de l'alimentation. Les rats privés de valine présentent, en dehors d'une perte de poids appréciable, une sensibilité très grande au toucher avec perte sévère de la coordination des mouvements.

R. L.

Recherches sur la nature de l'iode du sang. Studies on the nature of the iodine in blood. TREVORROW (V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **127**, n° 3, p. 737. — Il n'existe pas plus de 20 % de l'iode du sang sous la forme minérale; la majeure partie possède des propriétés analogues à celles de la thyroxine et de la diiodotyrosine. Une partie de celle-ci est, par sa solubilité, semblable à la thyroxine et non à la diiodotyrosine.

R. L.

Le facteur W et le rapport entre ce facteur et le complexe de vitamine B. Factor W and its relation to the vitamin B complex. FROST (D. V.) et ELVEHJEM (C. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 1, p. 23. — Le facteur W est un acide faible, soluble dans l'aniline et le phénol, mais insoluble dans l'éther. Il est distinct de la vitamine B₆, du facteur antidermatite des poulets, de l'acide nicotinique, de la nicotinamide et de la riboflavine; ce serait un composé, ou un mélange de composés ayant un fort degré d'hydroxylation. Il n'a pas été possible de l'extraire de l'alcool ou de l'eau par précipitation.

R. L.

Les vitamines B et le métabolisme des graisses. II. Effet de la thiamine sur la synthèse de la graisse chez les pigeons. The B vitamins and fat metabolism. II. The effect of thiamine upon the synthesis of body fat in pigeons. Mc HENRY (E. W.) et GAVIN (G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 1, p. 45. — L'addition de thiamine à une ration exclusive de riz poli empêche non seulement l'apparition des accidents polynévritiques et la cachexie des sujets, mais entraîne une augmentation sensible du taux des lipides totaux par rapport aux lipides normaux des pigeons. Cette proportion étant sensiblement doublée et le riz poli consommé n'apportant qu'une proportion infime de matières grasses, l'excès des matières grasses a été vraisemblablement synthétisé à partir des glucides qu'il apporte.

R. L.

L'activation chimique des stérols. V. Une étude du rapport entre l'activation chimique et la configuration de différents stérols et de leurs dérivés. The chemical activation of sterols. V. A study of the relationship between chemical activation and configuration of various sterols and derivatives. ECK (J. C.) et THOMAS (B. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 1, p. 257. — L'addition de vitamine D à un régime rachitigène pauvre en phosphore et carencé en vitamine D permet la fixation du phosphore par les os, mais ne permet pas le retour à la normale, car l'utilisation du phosphore par les os se fait aux dépens des tissus mous, ce qui entrave la croissance.

R. L.

Pharmacodynamie.

Effets de la prostigmine et de l'atropine sur l'estomac humain. VEACH (H. O.), LAUER (E. R.) et JAMES A. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **62**, p. 422-429. — L'action inhibitrice de l'atropine sur l'estomac humain est rendue motrice par la prostigmine. La prostigmine est habituellement inhibitrice pour l'estomac et constamment motrice pour le côlon. L'atropine augmente l'effet moteur gastrique peu fréquent de la prostigmine et change son effet inhibiteur en une réaction motrice marquée. Au contraire l'atropine inhibe l'effet moteur de la prostigmine sur le côlon, mais incomplètement aux doses ordinaires. L'atropine et la prostigmine agissent sur les mêmes structures, probablement la substance réceptive de LANGLEY.

P. B.

L'emploi des chiens pour la standardisation de la digitale. Mc GUIGAN (R. A.) et Mc GUIGAN (H. A.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **63**, p. 76-81.
— Les chiens se prêtent bien à la standardisation de la digitale.

P. B.

L'action comparative de la digitale et du tabac sur l'excitabilité et la contractilité du muscle ventriculaire de la grenouille. POPESCO (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **428**, p. 321-323. — La macération faible de tabac exerce, comme la digitale, une action excitante sur la contractilité du muscle ventriculaire de la grenouille. Il existe une grande différence en ce qui concerne la manière dont s'effectue, en temps, la reprise de la contractilité ventriculaire sous l'influence de ces deux excitants : lente et progressive pour la digitale, brusque et vigoureuse pour la macération de tabac. La digitale et le tabac n'exercent aucune action sur l'excitabilité électrique du myocarde.

P. B.

Propriétés pharmacologiques de la d. l- α -nicotine. WATERMAN (L.) et OOSTERHUIS (A. G.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **63**, p. 318-328. — Doses mortelles par voie sous-cutanée et par kilogramme de poids du corps pour l' α -nicotine : rats : 320-640 milligr.; grenouilles : 600 milligr.; pigeons : 10 milligr. Pour la β -nicotine : rats : 60 milligr.; grenouilles : 40 milligr.; pigeons : 2 milligr., 5. L' α -nicotine détermine une très légère chute de la pression sanguine du chat, suivie d'une élévation beaucoup plus faible que celle causée par la β -nicotine (0 milligr., 01 à 5 milligr. par voie veineuse). La β -nicotine détermine une forte élévation de la pression, qui est précédée, seulement chez le chat décérébré, d'une chute. La respiration est d'abord accélérée, puis paralysée par la β -nicotine, chez le rat comme chez la grenouille; pas d'effet respiratoire de l' α -nicotine. La fréquence cardiaque du chat est augmentée par 0 milligr., 5 à 2 milligr. de β -nicotine par voie veineuse, la même dose d' α -nicotine n'a pas d'effet. Aux doses de 25 milligr. par kilogramme de poids du corps, pas de différences marquées entre les chronaxies des muscles et des nerfs (nerf sciatique, muscle gastrocnémien) des grenouilles normales et injectées avec l' α ou la β -nicotine. Pas d'action anesthésique cornéenne de ces deux corps et très faible effet sur la préparation cardio-pulmonaire et à ce point de vue pas de différences entre les actions de l' α et de la β -nicotine.

P. B.

Le pouvoir filtrant du tabac de cigarette. MULINOS (M. G.) et COCKRILL (J. R.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1938, **58**, p. 200-207. — Le tabac de cigarette agit comme un filtre efficace vis-à-vis de toutes les substances volatiles, des solides, des substances réduisant la solution iodée, de la nicotine, des acides (concentration des ions H) et des colorants. Si le fumeur ne fume pas plus des deux tiers de la cigarette (5 cm.), il évite toutes les modifications de la température de la fumée et 60 à 70 % de la nicotine, les substances résiduelles, les acides et les substances volatiles qui réduisent l'iode.

P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages
Mémoires originaux :		la sensibilité du muscle de sang- sue à l'acétylcholine.	75
Ch. LAPP et Kemal ERALI. Essais de chromatographie à deux dimen- sions	49	René PARIS et M. RICAL. Les <i>Ery- throphleum</i> : Recherches prélimi- naires sur l'écorce et sur les graines d' <i>E. guineense</i> G. Don. .	79
R. TIOLLAIS et M ^{lle} H. PERDREAU. Mé- thode de dosage de l'arsenic dans les composés arsenicaux organi- ques	18	Raoul LECOQ. Le dosage des corps cétoniques dans le muscle . . .	87
Arthur STOLL et Jany RENZ. Le scil- liroside, principe toxique pour les Rongeurs, du bulbe de la scille rouge.	65	Variétés :	
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et André FIEYRE. Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (quatrième note)	69	Em. PENNOR. Introduction et culture des Quinquinas au Congo belge et spécialement au Kivu	91
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et André FIEYRE. Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (cinquième note)	72	Notice biographique :	
Gaston DASTUGUE et M. GANDOUR. Action comparée de la dihydro- oxycodénone et de l'ésérine sur		R. DOURIS. Le Doyen PASTUREAU (Pierre-Germain-Joseph) [1874- 1939]	96
		Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses . . .	103
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés sa- vantes	107

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Essais de chromatographie à deux dimensions.

INTRODUCTION

La chromatographie a été imaginée par TSWETT vers 1910 en Hongrie. La méthode générale de l'auteur a reçu de nombreuses applications et, par suite, de nombreuses modifications, selon les besoins des expérimentateurs, dans presque toutes les nations.

* Reproduction interdite sans indication de source.

Publication périodique mensuelle.

Le livre remarquable de ZECHMEISTER et CHOLNOKY : *Die chromatographische Adsorptionsmethode* est une étude très complète des techniques et des buts atteints. On sait que les auteurs utilisent l'adsorption sur des substances pulvérulentes tassées dans des tubes ; c'est donc une adsorption *en volume*.

D'autres auteurs [KOPACZEWSKI, MANCEAU, NÉTIEN et FAURE ⁽¹⁾] ont imaginé l'emploi d'une adsorption par du papier filtre. Là encore, on observe des répartitions de substances colorées en zones. C'est une adsorption *en surface*.

Nous avons pensé à faire bénéficier la chromatographie des avantages des deux méthodes en effectuant des essais de chromatographie à deux dimensions. Ces études ont été effectuées à Strasbourg pendant l'année scolaire 1938-1939 par M. Kemal ERALI, étudiant turc, en vue de sa thèse.

Je me propose d'exposer ici une partie de ses résultats, car depuis les hostilités je n'ai reçu aucune nouvelle de lui ; il me semble que, ses travaux ayant été bien conduits, il serait dommage qu'ils fussent perdus.

I. — LA CHROMATOGRAPHIE DE TSWETT.

Puisque nous désirons faire une application des principes de la chromatographie « en volume », nous allons très brièvement rappeler ici ces principes fondamentaux ⁽²⁾.

Dans l'adsorption, étudiée par FREUNDLICH et d'autres, on met en contact le substratum adsorbant et le fluide complexe. Après contact, on retire un mélange de substances, fixées sur le substratum et un liquide plus ou moins complètement dépouillé de ce qu'il contenait : c'est ainsi que l'on procède encore en analyse et en industrie pour déféquer, décolorer, etc.

L'opération de *l'élution*, inverse de l'adsorption, permet d'extraire plus ou moins complètement un produit plus ou moins pur : à partir du substratum traité par un solvant convenable, on cherche à extraire le ou les principes adsorbés que l'on purifie par des opérations successives sur des substratum et avec des solvants différents ; exemple : extraction de la digitaline NATIVELLE.

L'idée originale de TSWETT fut de jouer sur les facultés d'adsorption plus ou moins fortes des substances dissoutes vis-à-vis du même substratum, non dans un mélange hétérogène, mais dans un flux continu du fluide à travers le substratum fixe. Selon l'énergie avec laquelle tel ou tel constituant se trouve être adsorbé, il y a formation

1. Voir W. KOPACZEWSKI, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, 40, p. 33-43. — P. MANCEAU et G. NÉTIEN, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, 45, p. 145-156. — P. MANCEAU, G. NÉTIEN et J. FAURE, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, 46, p. 312-321

2. Voir W. KOPACZEWSKI, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, 46, p. 455-461.

de couches colorées distinctes, donc à la fois enrichissement et séparation.

On conçoit que le champ expérimental soit très vaste en jouant sur la composition du liquide, la nature du substratum, la rapidité de l'écoulement, la température, et finalement sur des lavages par d'autres solvants neutres ou ionisants.

De fait, les découvertes réalisées par cette méthode furent immenses : qu'il suffise de rappeler ici les recherches de TSWETT, de WILLSTÄTTER et son école, etc..., bref, d'un nombre considérable de recherches sur les colorants naturels des plantes, les constituants de la chlorophylle, les vitamines, les carotènes, les hormones, etc.

Si la séparation chromatographique appelle d'emblée l'étude des matières colorantes, elle peut être applicable aussi à des substances incolores, à condition d'observer leur présence par des réactions colorées d'identification ou simplement par leur fluorescence en ultra-violet.

La technique consiste donc à tasser dans un tube une poudre adsorbante convenable, puis à la faire traverser par le liquide extractif à étudier.

Le passage est lent, si la poudre est fine ; il faut s'aider de la pression atmosphérique en montant le tube sur une fiole conique à vide. L'opération peut alors durer plusieurs jours. L'obtention de couches bien séparées n'est pas très aisée : souvent, la surpression provoque, à travers la poudre, des canaux le long desquels l'écoulement est trop rapide et le chromatogramme se trouve brouillé.

La plus grosse difficulté vient sans doute du substratum. Des auteurs comme WILLSTÄTTER ont été obligés de faire de longues études préliminaires pour fixer les conditions de préparation d'un substratum convenablement actif.

La plupart des substratum « commerciaux », énumérés dans l'ouvrage de ZECHMEISTER et CHOLNOKY, ne peuvent plus être obtenus aujourd'hui.

II. — LA CHROMATOGRAPHIE A DEUX DIMENSIONS.

BAYLISS a obtenu une classification aisée des matières colorantes en solution ou en suspension par l'étalement d'une goutte de solution sur du papier filtre. Ce substratum adsorbant, chargé négativement, retient au centre de la goutte la matière colorante positive, alors que le solvant forme tout autour une auréole incolore. S'il s'agit d'un colorant négatif, la goutte s'étale sans séparation du solvant. On peut donc se rendre facilement compte de la charge électrique probable des particules colorées.

On peut, avec les auteurs précités, donner à l'expérience une forme un peu différente en laissant tremper, par une extrémité, une feuille de papier filtre dans un liquide coloré. Le liquide monte par capillarité dans les pores du papier, mais en même temps il s'évapore : il en résulte un enrichissement et un dépôt par zones colorées.

La méthode fut mise en jeu tout récemment pour l'étude des teintures pharmaceutiques (*loc. cit.*).

On se rend compte cependant que cette méthode expérimentale met en jeu plusieurs phénomènes compliqués à la fois : ascension du liquide par capillarité ; évaporation du solvant tout le long du papier humide ; la formation des bandes n'est pas due à un seul effet d'adsorption relatif : il intervient aussi la solubilité de tel ou tel constituant qui se dépose d'autant plus vite que sa solubilité est plus faible ; mais aussi intervient le phénomène de transport et de concentration des corps dissous vers les parties les plus sèches des filtres : effet de sels grimpants bien connus des chimistes et si gênants en analyse pondérale. Tout cela concourt à former des bandes colorées dont chaque élément est complexe.

Nous avons cherché, M. Kemal ERALI et moi-même, à transposer dans le domaine des couches adsorbantes minces, les principes chromatographiques. Pour cela, une étude préliminaire simple nous a permis d'identifier le comportement d'une telle lame à celui de la feuille de papier filtre de BAYLISS.

On prend quelques lames de verre propres (verre à vitre) et on écrase sur l'une d'elles un petit cône de poudre adsorbante blanche : CO_3Ca précipité ordinaire. On obtient sans difficulté une lame de poudre, bien régulière, de quelques dixièmes de millimètres d'épaisseur.

On fait tomber sur cette lame I ou II gouttes de solutions diverses : hélianthine, bleu de méthylène, fluorescéine, rouge de Magdala, acide picrique, etc... On observe alors le phénomène décrit par BAYLISS : colorants fixés au point de chute et solvant seul s'étalant, ou bien colorant s'étalant librement.

On peut choisir d'autres poudres adsorbantes, telles que :

Des poudres alcalines : CO_3Mg ; MgO ;

Des poudres neutres : CO_3Ca ; Al_2O_3 ;

Des poudres adsorbantes, type de terre de Sommières, terre d'infusoires, etc.

Nous allons maintenant appliquer le principe de la chromatographie simple, c'est-à-dire contact direct d'un liquide complexe et du substratum.

Pour cela, on fait tomber sur la lame de poudre quelques gouttes d'une teinture : teinture de quinquina par exemple. On observe la fixation de la matière colorante rouge au point de chute de la goutte

et des irisations tout autour. Si on laisse tomber sur la goutte plusieurs gouttes d'alcool à 95°, on observe que la tache rouge ne change pas : le tanin et les matières colorantes restent en place. Les irisations s'étalent plus loin.

Si l'on observe la plaque ainsi préparée en lumière ultra-violette sous le verre de Wood, on observe de magnifiques zones de fluorescence dans une région assez éloignée du centre de la goutte : anneaux verdâtres, bleuâtres, violacés. On peut donc penser à quelque chose d'analogue aux résultats de la méthode de TSWETT : séparation par entraînement et différences des facultés d'adsorption des constituants de la solution.

De là à opérer une vraie séparation par lavages, il n'y avait qu'un pas. Des bandes de verre de 10 cm. de longueur et 1 cm. de largeur (analogues à celles que l'on trouve dans les déchets des vitriers) sont recouvertes sur 8 à 10 cm. de leur longueur d'une mince couche du substratum adsorbant. Avec une lame de verre ou une lame de couteau, on régularise le bord de la lame de poudre sous forme d'un léger biseau tout le long de la lame de verre. Voilà l'équivalent du tube de TSWETT.

Pour circulation et lavage de liquide, on fait tomber V ou X gouttes de solution à l'extrémité de la lame de poudre et, sans laisser sécher, on lave la tache avec un solvant volatil : éther, alcool, chloroforme. La lame est tenue très légèrement inclinée, afin de faciliter l'écoulement du liquide par voie capillaire dans l'épaisseur de la poudre. L'affusion du liquide de lavage doit être lente afin que le liquide ne déborde pas et que le chromatogramme soit formé de bandes aussi droites que possible. Il faut activer l'évaporation du liquide. Pour cela, nous avons chauffé la lame.

Il est très facile de réaliser un gradient élevé de température sur 6 ou 8 cm. de longueur au moyen d'une lame métallique qui tient le milieu entre la lame chauffante des bactériologistes et le bloc MAQUENNE. Une lame épaisse d'aluminium de 30 cm. de long, 6 cm. de large et 1 cm. d'épaisseur, est portée par quatre pieds. On la chauffe à une extrémité par une toute petite flamme de gaz ; à l'autre extrémité, on la refroidit par un courant d'eau circulant dans un tube de plomb enroulé de 2 ou 3 tours au bout de la lame. Il eût été plus élégant de faire passer le courant d'eau dans la lame elle-même ; ce perfectionnement est à l'état de projet.

Des trous de 5 mm. de diamètre sont percés tous les 2 cm. dans l'épaisseur de la lame ; il est commode d'y loger le réservoir de thermomètres pour se rendre compte de la répartition des températures tout le long de la lame d'aluminium.

Pour faire le lavage des gouttes adsorbées, on place la goutte auprès du tube de plomb froid. La lame de poudre s'allonge donc

au-dessus de régions de plus en plus chaudes. Il est ainsi possible d'obtenir des évaporations dont il est aisé de régler la rapidité.

L'observation, dans le cas des teintures pharmaceutiques, est grandement facilitée par la fluorescence. On observe en lumière de Wood des zones d'une largeur de 1 à quelques millimètres qu'il est très facile de délimiter et même de séparer les unes des autres.

La technique ainsi établie, voyons quels sont les problèmes qui peuvent se poser et que nous avons tenté de résoudre tout d'abord au moyen de solutions alcooliques connues telles que les teintures pharmaceutiques.

A l'imitation des chromatogrammes de TSWETT, nous assistons à la séparation des constituants d'un liquide complexe, mais au lieu de voir l'opération de filtration sous vide se poursuivre durant des jours et des semaines, l'opération est rapide et dure une heure au plus. Il semble que la séparation des alcaloïdes, par exemple, soit assez aisée. Les matières colorantes, au contraire, le tanin, etc... paraissent si énergiquement fixés, que rien ne peut les libérer du point de chute des gouttes. D'autre part, les chlorophylles, les matières sucrées paraissent assez labiles. L'inconvénient de la méthode est que la quantité de substance active (telle qu'un alcaloïde) mise en jeu, est toute petite, de l'ordre de quelques microgrammes.

En outre, il n'est pas dit que l'action oxydante de l'air ne soit dangereuse sur de si faibles quantités de corps, même pendant le temps court que dure l'évaporation finale du solvant de lavage.

Nous avons tenté d'augmenter la quantité de matière en taillant des gouttières dans un tube de verre de 2 cm. de diamètre, coupé en deux dans le sens de la longueur. La poudre adsorbante déposée au fond de la gouttière, en quantité dix fois plus grande, permettait de lixivier et de séparer les constituants de dix fois plus de liqueur initiale. Mais, pour des raisons que nous dirons plus tard, nous n'avons pour le moment trouvé aucun avantage à employer des gouttières.

Avec les lames de poudre, il est facile, soit au jour, soit en lumière de Wood, de séparer sur des papiers glacés de petits tas de poudre qui contiennent chacun une substance douée d'une fluorescence particulière.

Pour rechercher la présence éventuelle de plusieurs constituants, on pourrait recommencer le lavage de chaque tas en le plaçant sur une lame de verre allongée, avec un prolongement de poudre vierge.

Le problème se pose alors de tenter le dosage des principes actifs ainsi séparés. Nous avons pensé que l'observation en lumière de Wood pourrait nous procurer une méthode de dosage fine, à partir de poudre fluorescente étalonée.

III. — OBSERVATION EN LUMIÈRE DE WOOD.

Nous avons utilisé la lampe à vapeur de mercure BILLY-TROMBE qui présente l'avantage d'être presque ponctuelle. Logée dans une monture étanche et d'un maniement facile, cette lampe se prête très bien à l'observation en chambre noire. La lumière U.V. sort à travers une ouverture de 2 cm. de diamètre fermée par un verre de Wood de 2 mm. d'épaisseur environ. Les fluorescences des alcaloïdes étant bien connues, il suffit de se reporter à un ouvrage descriptif convenable (BERNHEIM et GUYOT : *Traité d'analyses par les rayons ultra-violets filtrés*). Pour faire un dosage en lumière de Wood, il faut disposer d'un support permettant d'observer la poudre isolée, comme il a été dit plus haut, et de comparer l'éclat de la fluorescence à une gamme de teintes étalonnées.

Nous avons construit un test objet de 1 cm² en collant à la paraffine,

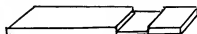


FIG. 1.

sur une lame porte-objet, des lames de verre minces découpées dans une lame couvre-objet.

On peut donc isoler facilement un volume de poudre de 1 cm² de surface et de 0 mm., 2 d'épaisseur. On pèse le poids du petit tas de poudre à fluorescence verdâtre par exemple ; on pèse le poids de cette même poudre contenue dans le test.

Il s'agit maintenant d'établir une gamme de teintes étalonnées. Comme pour la poudre fluorescente, nous avons employé une lame de verre sur laquelle des éléments de lames couvre-objets ont été découpés et collés à la paraffine, de façon à limiter de petites cavités de 1 cm² de surface et de 0 mm., 2 de profondeur, séparées les unes des autres par des carrés pleins de 1 cm. de côté.

La gamme de teintes comprend quatorze loges : A, B, C, D et 1 à 10.

Les quatorze loges sont remplies par la poudre vierge qui a servi à la séparation des constituants : CO₂Ca précipité par exemple.

Les loges A, B, C, D servent à comparer la fluorescence très faible de la poudre vierge aux tests gradués voisins.

On prépare une solution alcoolique de l'alcaloïde pur sous une concentration telle que chaque goutte contienne 10 γ d'alcaloïde. Par tâtonnements, on cherche les limites entre lesquelles il faut se placer pour que la fluorescence commence à apparaître nettement dans la loge 1 et pour qu'elle ait atteint son plus grand éclat dans la loge 10.

Nous avons observé, en effet, qu'il existe pour les alcaloïdes adsorbés solides, une gamme de fluorescence croissante tout d'abord avec la concentration. Au delà d'une concentration de quelques centaines de γ par centimètre carré, la fluorescence n'augmente plus. Il semble donc que dans les conditions de l'expérience, c'est-à-dire, fluorescence de solides adsorbés, on n'observe pas l'optimum de concentration bien connu des solutions. Le phénomène se rapprocherait plutôt de la phosphorescence.

Il faut songer encore à répartir la fluorescence sur tout le test, 1 cm² : si l'on se contente de faire tomber II gouttes au milieu d'un petit carré, seul le point de chute des gouttes est fluorescent. Pour répartir la substance sur toute la surface, on mouille avec le solvant pur (alcool à 95° ou alcool à 60°...) et on laisse sécher. Pour admettre

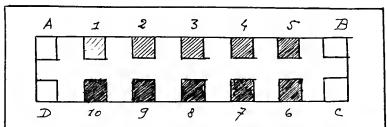


FIG. 2.

a priori que la répartition de l'alcaloïde est bien régulière, il faut, bien entendu, postuler : 1° que tout l'alcaloïde déposé au centre du carré a été redissous par le solvant surajouté (ce qui est assez vraisemblable) ; 2° que, par effet de sel grimpant, tout l'alcaloïde se trouve être transporté à la surface de la lame de poudre d'une épaisseur de 0 mm. 2, ce qui n'est pas évident.

Il est certain que l'effet de sel grimpant se manifeste souvent : la quinine par exemple, si l'on n'y prend garde, se glisse dans la moindre fente entre les lamelles collées (cet inconvénient ne se produirait pas dans des godets taillés dans l'épaisseur de la lame de verre elle-même).

Des études sont en cours pour élucider cet effet de sel grimpant sur des lames minces.

Même si ces « postulats » ne sont pas rigoureux, du moment que l'on opère par comparaison, dans des conditions identiques, les effets doivent être comparables.

Ayant préparé la gamme des teintes, on mouille avec de l'éther le petit test de 1 cm² contenant la poudre à doser pour réaliser le même rassemblement à la surface. Il suffit alors de comparer ce test

à la gamme des teintes en lumière de Wood pour pouvoir obtenir le dosage de la matière active. Si le test est trop lumineux, il est facile de réduire l'éclat de la fluorescence par dilution avec la poudre vierge qui a servi à la préparation.

Le travail expérimental de M. Kemal ERALI a comporté la comparaison de quelques macrodosages du Codex avec le dosage chromatographique par fluorescence. Plusieurs comparaisons furent satisfaisantes ; d'autres moins. Je ne puis donner de détails sur ces dosages, M. Kemal ERALI ayant emporté ses notes.

Un important travail préliminaire a consisté à déterminer quelles sont les limites de sensibilité de la fluorescence en U.V. Cette sensibilité dépend un peu de la source : le tableau ci-dessous donne une

SUBSTANCE	SEL DE	SOLUTION dans	SUPPORT	LAVAGE	LIMITES de fluorescence	COULEUR
Quinine	SO ₄ H ₂ basique.	Alcool à 60°.	MgO	CHCl ₃	6,4 à 643 γ	Bleuté.
Quinidine	SO ₄ H ₂ basique.	Alcool à 60°.	MgO	Ether.	3,63 à 4,6 γ	Violacé.
Cinchonine	SO ₄ H ₂ basique.	Alcool à 60°.	MgO	Ether.	2,7 à 4,6 γ	Verdâtre.
Cinchonidine	SO ₄ H ₂ basique.	Alcool à 60°.	MgO	CHCl ₃	47 à 330 γ	Bleu clair.
Méthylecgonine	HCl	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	3,6 à 56 γ	Bleu clair.
Homatropine	—	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	16,9 à 58 γ	Bleu foncé.
Strychnine	SO ₄ H ₂	Alcool à 95°.	CO ₂ Mg	Ether.	22 à 88 γ	Violacé.
Pilocarpine	HCl	Alcool à 60°.	Kaolin.	Ether.	37 à 56 γ	Violacé.
Acide tropique	—	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	5,6 à 100 γ	Bleu.
Morphine base	—	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	22,6 à 78 γ	Violacé.
Cocaïne	HCl	Alcool à 60°.	MgO	Ether.	155 à 310 γ	Violacé.
Hydrastine	—	Alcool à 90°.	CO ₂ Mg	Ether.	4,9 à 49 γ	Bleu très clair.
Benzoylcégonine	»	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	16,9 à 56 γ	Bleuâtre.
Ecgonine pure	»	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	Ether.	5 à 60 γ	Bleu clair.
Vanilline	»	»	»	»	11,3 à 78 γ	Bleu violacé.
Papavérine	»	»	»	»	5,6 à 56 γ	Violacé clair.
Digitonine	»	»	»	»	11,3 à 101 γ	Violacé.
Scopolamine	»	Alcool à 90°.	CO ₂ Mg	Ether.	5 à 98 γ	Bleu violacé.
Hyoscyamine	»	Alcool à 60°.	MgO	»	22 à 57 γ	Violacé.
Caféine	»	Alcool à 60°.	MgO	»	16 à 56 γ	Violacé.
Quassine amorphe	»	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	»	5,6 à 56 γ	Bleuâtre.
Cantharidine	»	Alcool à 70°.	CO ₂ Mg	»	14 à 71 γ	Bleu clair.
Atropine	»	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	»	28 à 56 γ	Bleuâtre.
Hydrastine	»	Alcool à 60°.	CO ₂ Mg	»	5 à 57 γ	Violacé.
Digitaline	»	H ₂ O	CO ₂ Mg	»	20 à 200 γ	Bleu.

idée des limites d'emploi de ces substances pour une source d'U.V. assez faible et observation en lumière de Wood à 5 cm. environ du verre.

CONCLUSIONS.

Nous avons essayé d'appliquer à la chromatographie sur lame adsorbante mince, les principes de la chromatographie de TSWETT :

- Variété de nature du substratum adsorbant ;
- Flux de liquide à travers le substratum ;

c) Lavage et séparation des chromatogrammes sur platine chauffante ;

d) Observation directe des fluorescences en lumière de Wood.

Nous avons ajouté à cette technique de séparation une méthode de dosage et, au cours de ce travail, il nous a été possible de démontrer la possibilité d'établir une gamme de teintes de fluorescence dans un intervalle de concentrations de 10 γ à quelques centaines de γ selon les cas.

La microméthode de dosage ainsi instituée a l'avantage d'être rapide ; elle met en jeu de faibles quantités de matière (quelques dizaines de microgrammes), ce qui peut être précieux en certaines circonstances.

Des expériences sont en cours dans le but de préciser les conditions de son emploi pour les dosages en Pharmacie galénique.

Ch. LAPP.

Kemal ERALI.

(Laboratoire de Chimie analytique
de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.)

Méthode de dosage de l'arsenic dans les composés arsenicaux organiques.

Dans un travail antérieur, l'un de nous avait déjà indiqué une méthode de dosage de l'arsenic dans les cacodylates (¹, ²). Nous avons essayé de rendre plus générale cette méthode de dosage de l'arsenic et nous avons été ainsi amenés à doser cet élément dans un certain nombre de composés arsenicaux organiques.

Jusqu'ici les méthodes utilisées ont la plupart du temps pour but de transformer l'arsenic organique en arsenic minéral au moyen d'acide sulfurique et d'un oxydant variable. L'arsenic, dans ces conditions, est oxydé au maximum, c'est-à-dire transformé en acide arsénique. Ce dernier peut être dosé pondéralement après transformation en arséniate ammoniaco-magnésien et pesé à l'état de pyroarséniate de magnésium, ou volumétriquement après réduction de l'acide arsénique en acide arsénieux au moyen d'iodure de potassium et détermination de As_2O_3 formé avec une solution titrée d'iode en milieu bicarbonate de K.

1. René TIOLLAIS. *Assoc. franç. avanc. des Sciences*, Nancy, 1931, p. 450 ; *Thèse pharm. sup.*, Paris, 1933.

2. René TIOLLAIS et M^{lle} Marie HEUDES. *Bull. Soc. chim. de France*, 1936 (5^e série), 3, p. 1509.

Ces techniques sont généralement d'un emploi long et délicat.

Une autre méthode, indiquée par EWINS ⁽³⁾, consiste à transformer l'arsenic organique en acide arsénieux en détruisant la matière organique par SO_4H_2 en présence de sulfate de potassium et d'amidon.

La première méthode que nous avons indiquée ⁽¹⁾ consistait à transformer l'arsenic en As_2O_3 par SO_4H_2 concentré en présence d'oxalate de potassium.

Dans la deuxième méthode ⁽²⁾, nous avons montré que l'oxalate de potassium n'était pas nécessaire à la minéralisation de l'arsenic.

Ces deux dernières méthodes n'avaient été appliquées qu'à la destruction de la molécule cacodylique et nous avons pensé qu'il était intéressant de généraliser cette méthode aux composés arsenicaux acycliques et cycliques.

Malheureusement, nous n'avons pu nous procurer des composés arsenicaux volatils (comme certaines arsines) et nous n'avons pu vérifier si la méthode était applicable à ces composés.

Quoi qu'il en soit, le procédé que nous allons décrire peut être appliqué à de nombreux composés arsenicaux stables qui forment la majeure partie des médicaments arsenicaux organiques.

Comme le montrent les résultats obtenus ci-après, il est possible de transformer en anhydride arsénieux l'arsenic de la matière organique par ébullition au sein de SO_4H_2 concentré, sans ajouter d'adjuvant et dans un temps suffisamment rapide sans aucune perte.

La méthode que nous proposons consiste à oxyder l'arsenic en As_2O_3 par SO_4H_2 concentré et soit à titrer As_2O_3 formé après neutralisation de la liqueur en milieu bicarbonaté par une solution N/10 d'iode, soit à le précipiter sous forme de sulfure et pesée à cet état ou oxyder ce dernier et le transformer en arséniate ammoniacomagnésien.

Dans ces conditions, tous les composés arsenicaux que nous avons utilisés ont eu la totalité de leur arsenic transformé en As_2O_3 .

Les dosages ont été effectués volumétriquement par une solution N/10 d'iode.

MODE OPÉRATOIRE.

Dans un ballon de KJELDAHL, à long col, on introduit une prise d'essai du composé arsenical de 0 gr., 20 à 0 gr., 30 exactement pesée. On rince le col du ballon avec un jet de pissette, de façon à entraîner les particules de matière adhérente au col du matras, puis on ajoute avec précaution 20 cm³ environ de SO_4H_2 concentré.

On place sur la flamme d'un bec BUNSEN et fait bouillir doucement

3. J. EWINS. *Journ. chem. Soc.*, 1916 (2), 409, p. 1355.

pour chasser l'excès d'eau jusqu'à apparition de fumée blanche de SO_4H_2 .

On met alors sur le col du ballon un petit entonnoir destiné à condenser les vapeurs, et on règle le feu de façon à obtenir une ébullition douce sans soubresauts.

On continue le chauffage pendant un temps variable (de trente minutes à cinq heures environ), suivant le produit à analyser, jusqu'à décoloration complète de la liqueur.

Quand la liqueur est devenue incolore ou jaune très pâle on laisse refroidir et on ajoute doucement et en agitant 100 à 150 cm³ d'eau distillée. On transvase avec soin sans perdre de liquide dans un verre à pied de 300 cm³ de capacité et on neutralise la plus grande partie de la solution en ajoutant goutte à goutte de la lessive de soude ; on achève la neutralisation par du bicarbonate de potassium et on ajoute un excès de ce composé.

La liqueur contenant tout l'arsenic à l'état de As_2O_3 est alors titrée par une solution d'iode N/10 jusqu'à légère teinte jaune.

1 cm³ d'iode N/10 correspond à 0,00375 d'As.

Voici les résultats obtenus sur un certain nombre de composés arsenicaux organiques en opérant dans ces conditions :

PRODUITS	AS TROUVÉ	AS CALCULÉ
Méthylarsinate de Na	25,21	25,5
Atoxyl	25,05	24,12
Stovarsol	27,16	27,20
Stovarsol sodique	19,59	19 à 19,5
Tryparsamide	24,71	24,70
Novarsénobenzol	18,81	19
Sulfarsénol	19,11	19,12
Hectine	21,03	21

Ces résultats permettent de conclure que la méthode est applicable dans la majorité des cas aussi bien aux médicaments arsenicaux acycliques que cycliques. Mais nous avons fait sur cette transformation de l'As oxydé en As_2O_3 un certain nombre de remarques qu'il est important de signaler.

Nous allons donc reprendre les composés analysés et donner pour chacun d'eux le temps nécessaire à la minéralisation.

1° On aurait pu penser que l'As transformé en As_2O_3 à la température d'ébullition de l'acide sulfurique pourrait être en partie volatilisé. Or nous avons voulu vérifier s'il n'y avait pas de perte de cette nature.

Pour le vérifier, nous avons fait bouillir pendant plusieurs heures une quantité connue d' As_2O_3 avec SO_4H_2 concentré et, après neutralisation de la liqueur par la soude et CO_3HNa comme dans la méthode

indiquée, nous avons titré par iodométrie et nous avons retrouvé la quantité totale d' As_2O_3 introduit.

Donc l'anhydride arsénieux fourni dans la réaction n'est pas volatilisé.

2° En présence d'acide chlorhydrique, la méthode n'est plus applicable, car il se forme Cl_3As volatil.

Nous l'avons constaté en ajoutant de l'acide chlorhydrique à une solution de As_2O_3 et en utilisant des composés chlorés pouvant donner lieu à la formation de Cl_3As .

La méthode est donc inapplicable dans le cas des dérivés chlorés et arseniés.

3° Nous avons également constaté que l'As est minéralisé bien avant que la liqueur soit décolorée, c'est-à-dire que le carbone de la matière organique ne soit complètement brûlé.

Mais dans ce cas le carbone réduit une partie de l'acide sulfurique en formant du SO_2 qui peut être une cause d'erreur par excès dans le dosage iodométrique. Il est donc indispensable que tout le gaz sulfureux soit éliminé avant d'effectuer le titrage.

Pour doser l'arsenic avant la destruction complète du carbone, il faut donc se débarrasser du SO_2 formé.

Pour cela, après avoir laissé refroidir, on ajoute 100 cm^3 d'eau environ et on fait bouillir : le gaz sulfureux est chassé.

Pour mieux percevoir le virage dans ce cas, la solution étant colorée, il est nécessaire d'ajouter de l'empois d'amidon ; on arrête l'affusion d'iode au moment de l'apparition de la teinte bleue caractéristique très facile à percevoir.

Nous allons donc donner le résultat détaillé des différents essais que nous avons effectués dans ces conditions.

Méthylarsinate de sodium.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
15 minutes .	{ a) 0,4517 b) 0,4564	0,0382 0,0395	25,24 25,28	25,5 »
30 minutes .	{ a) 0,4339 b) 0,2693	0,0337 0,0675	25,20 25,06	» »

Au bout de quinze minutes la liqueur est complètement incolore et ne renferme plus de gaz SO_2 .

Donc dans le cas de ce composé, comme pour les cacodylates, la destruction de la matière organique est très rapide et permet d'obtenir la totalité de l'arsenic sous forme de As_2O_3 en quinze minutes.

Atoxyl.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
15 minutes .	{ a) 0,3220	0,0825	25,62	24,12
	{ b) 0,2780	0,0703	25,29	"
30 minutes .	{ 0,2425	0,0609	25,12	"
1 heure . .	{ a) 0,3442	0,0862	25,05	"
	{ b) 0,2853	0,0712	24,97	"

Au bout d'un quart d'heure la liqueur renferme les particules de carbone en suspension, donc il se forme du gaz sulfureux.

Si on effectue directement le titrage dans ces conditions, on utilise un excès d'iode. On le constate de la façon suivante :

Le contenu du ballon de KJELDAHL est transvasé sans perte dans un flacon jaugé de 250 cm³, on complète à 250 cm³ avec de l'eau distillée. On prélève 100 cm³ de cette solution, on neutralise comme précédemment avec HONa et CO₂HNa. On titre directement par l'iode. Les résultats sont les suivants :

Prise d'essai, 0,2780 étendus à 250 cm³.

Pour 100 cm³ de solution on verse 10 cm³ 5 d'I N/10.

On prélève ensuite 100 nouveaux centimètres cubes de la solution que l'on fait bouillir un quart d'heure environ pour chasser SO₂ et on effectue un nouveau titrage à l'iode après neutralisation et addition de CO₂HNa.

Solution de I N/10 versée : 7 cm³ 5.

Ce qui correspond à une teneur en As de 25,29 %.

Au bout d'une demi-heure de chauffage, la liqueur a encore une teinte jaune, mais ne renferme plus de SO₂ (puisqu'il n'y a plus de particule de carbone dans le liquide).

La teneur en As trouvée est 25,12. Au bout d'une heure, la solution est totalement incolore.

Cependant on peut considérer qu'au bout d'un quart d'heure, l'arsenic est totalement minéralisé.

Stovarsol.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
15 minutes .	{ a) 0,2054	0,0562	27,38	27,20
	{ b) 0,1965	0,0534	27,13	"
30 minutes .	{ a) 0,1186	0,0322	27,24	"
	{ b) 0,1935	0,0528	27,27	"
1 heure. . .	{ a) 0,2554	0,0693	27,16	"
	{ b) 0,2802	0,0761	27,16	"
3 heures . .	0,1190	0,0322	27,10	"

Au bout d'une demi-heure, la liqueur ne renferme plus de SO₂ et le liquide devient incolore après trois heures.

Stovarsol sodique.

TEMPS de chauffage	PRISES d'essai	As trouvé	As pour 100	As théorique
15 minutes .	0,2425	0,0478	19,71	19 à 19,5 %
30 minutes .	0,2920	0,0570	19,52	"
1 heure . . {	a) 0,2300	0,0453	19,72	"
	b) 0,1789	0,0352	19,70	"

Après un quart d'heure de chauffage, la solution ne renferme plus de SO_2 . La décoloration est obtenue après une heure.

Tryparsamide.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
15 minutes .	0,1820	0,0450	24,72	24,70
30 minutes .	0,2140	0,0525	24,53	"
1 heure . . {	a) 0,2103	0,0516	24,55	"
	b) 0,1900	0,0468	24,63	"
3 heures . . {	a) 0,1988	0,0491	24,71	"
	b) 0,1900	0,0468	24,63	"

Après une demi-heure, la liqueur ne renferme plus de SO_2 . Il faut trois heures pour obtenir la décoloration de la liqueur.

Novarsénobenzol.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
15 minutes . . .	0,3242	0,0609	18,79	19
30 minutes . . .	0,3040	0,0571	18,81	"
1 heure	0,2100	0,0393	18,75	"
3 heures	0,2253	0,0420	18,63	"
5 heures	0,2340	0,0439	18,76	"

Après une demi-heure, la liqueur ne renferme plus de SO_2 . Il faut cinq heures pour que la liqueur soit incolore.

Sulfarsénol.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	AS TROUVÉ	AS P. 100	AS THÉORIQUE
13 minutes . {	a) 0,3175	0,0611	19,22	19,12
	b) 0,1945	0,0375	19,20	"
30 minutes .	0,2645	0,0505	19,09	"
1 heure . . {	a) 0,2825	0,0540	19,11	"
	b) 0,4330	0,0828	19,13	"
3 heures . . {	a) 0,2158	0,0412	19,11	"
	b) 0,2675	0,0495	19,20	"

Après quinze minutes, la liqueur ne renferme plus de SO_2 . La solution est complètement incolore au bout de trois heures.

Hectine.

TEMPS DE CHAUFFAGE	PRISES D'ESSAI	As TROUVÉ	As p. 100	As THÉORIQUE
15 minutes . . .	0,2227	0,0687	21,09	21
30 minutes . . .	0,2447	0,0515	21,07	»
1 heure	0,2260	0,0472	21,07	»
3 heures	0,1958	0,0412	21,05	»
5 heures	0,0945	0,0198	21,03	»

Après une demi-heure, la liqueur renferme encore SO_2 . La liqueur est incolore après cinq heures.

CONCLUSION.

Dans cette série d'essais, nous avons donc pu mettre au point une méthode rapide de dosage de l'arsenic dans les matières organiques.

Il suffit, après destruction de la matière organique par l'acide sulfurique concentré, de doser par une solution titrée d'iode, après neutralisation par la soude et en présence de CO_3HK , le As_2O_3 formé.

Nous avons pu montrer que l'arsenic est minéralisé bien avant que le carbone soit complètement brûlé, mais il est bon d'achever la destruction complète de la matière organique, ce qui d'ailleurs est plus pratique tant au point de vue de la netteté de fin de réaction qu'au point de vue des erreurs à éviter par suite de la présence de gaz sulfureux dans la solution.

Cette méthode est rapide, simple et peut être réalisée facilement pour le dosage de l'arsenic dans les médicaments arsenicaux, à condition qu'ils ne soient pas chlorés.

Nous remercions vivement les laboratoires « Specia », MOUNEYRAT et « Biochimie Médicale » qui ont bien voulu mettre gracieusement, à notre disposition, les différents produits, en nous indiquant leur teneur garantie en arsenic.

R. TIOLLAIS, professeur.

M^{lle} H. PERDREAU, chargé de cours.

(Laboratoire de Chimie organique
de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Rennes.)



**Le scilliroside,
principe toxique pour les Rongeurs, du bulbe de la scille rouge.**

COMMUNICATION PRÉLIMINAIRE

Les recherches de nos laboratoires sur les glucosides cardio-actifs du bulbe de scille, *Urginea maritima* Baker (*Scilla maritima* L.) ont conduit à l'obtention, à l'état de pureté, de son principal glucoside, le scillarène A et ont permis d'en déterminer la structure (1). A côté du scillarène A, nous avons isolé, sous le nom de scillarène B, un mélange glucosidique amorphe, d'une haute activité cardiaque. Ce dernier a pu être séparé depuis en glucosides définis dont la description n'a pas encore été communiquée. Aucun de ces glucosides cardio-actifs ne possède la toxicité spécifique pour les Rongeurs propre à la variété rouge de la scille (2). Le principe raticide de la scille rouge n'avait pu être isolé jusqu'ici à l'état de pureté, ni sa nature chimique clairement élucidée. L. A. DANZEL (3) attribuait l'action raticide à une matière colorante rouge et F. H. J. PICARD (4) à un glucoside amorphe, qu'il ne put obtenir à l'état pur. Le but du présent travail est de faire part de l'isolement, à l'état cristallisé, de la substance, spécifiquement toxique pour les Rongeurs, du bulbe de la scille rouge et d'en donner la caractéristique chimique. Nous désignons cette substance sous le nom de scilliroside (de *Scilla*, rodentia et glucoside).

PRÉPARATION (5). — Les bulbes de scille rouge, coupés en morceaux, sont bien séchés au-dessous de 80° et réduits en une poudre fine que l'on épuise à l'alcool absolu chaud. Cet extrait est évaporé et son résidu, débarrassé de ses lipoides par l'éther, est repris par de l'eau. La solution rouge foncée obtenue est agitée avec du chloroforme additionné de 20 % d'alcool butylique normal. La matière colorante et les hydrates de carbone restent dans la couche aqueuse, les glucosides cardio-actifs et le scilliroside passent dans la liqueur butyl-alcool-chloroformique. On évapore dans le vide, fait dissoudre le résidu dans un mélange à parties égales d'alcool et d'eau et l'on précipite par l'hydroxyde de plomb. Le

1. A. STOLL et W. KREBS. Les glucosides digitaliques initiaux. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, 40, p. 321-326. — A. STOLL. Sur les glucosides de la scille et de la digitale. *Pharm. Acta Helvetica*, 1934, 9, p. 145-168. — A. STOLL. *The cardiac Glycosides. The Pharmaceutical Press*, London, 1937. — A. STOLL. Quelques exemples illustrant la parenté entre les principes actifs d'origine végétale et animale. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1938, (8^e s.), 28, p. 226-245.

2. F. J. LEBLANC et C. O. LEE. *Journ. of amer. pharm. Assoc.*, 1939, 28, p. 151.

3. L. A. DANZEL. *Annales d'Hygiène*, 1935, 43, p. 677.

4. F. H. J. PICARD. *Thèse Univ. Utrecht*, 1936.

5. Communication présentée à l'Académie des Sciences par M. M. DELÉPINE le 1^{er} avril 1940. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 210, n° 14, p. 508-509.

liquide filtré est concentré dans le vide. Pour éliminer les autres impuretés, la solution aqueuse ainsi obtenue est agitée avec du chloroforme, puis avec du chloroforme additionné de 5 % d'alcool butylique. Ces extraits butyl-alcool-chloroformiques abandonnent par évaporation un résidu faiblement coloré que l'on fait dissoudre dans une petite quantité de méthanol. L'addition ménagée d'une certaine quantité d'eau à cette solution provoque la cristallisation du scilliroside. Le rendement obtenu à partir de 1 K° de bulbes frais peut atteindre 350 milligr. ; il varie dans des proportions considérables selon la provenance et l'époque de la récolte. Une standardisation de l'activité de la drogue ou l'emploi de son principe actif pur, sont donc nécessaires pour garantir l'action raticide.

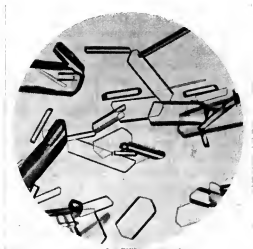


FIG. 1. — Scilliroside recristallisé dans le méthanol aqueux.

Le scilliroside cristallise dans le mélange méthanol et eau en prismes inclinés tectiformes (fig. 1) ou en beaux prismes allongés et pointus. Il est facilement soluble dans les alcools inférieurs, l'éthylèneglycol, le dioxane, l'acide acétique glacial, plus difficilement dans l'acétone et très peu soluble dans l'eau, les hydrocarbures, le chloroforme, l'éther et l'éther acétique. Avec le réactif de LIEBERMANN (anhydride acétique + acide sulfurique concentré), il donne une coloration virant du violet au bleu, puis au bleu vert. Il ne donne ni la réaction de LEGAL au nitroprussiate de sodium, ni celle de BALLET à l'acide picrique. Le scilliroside, séché au vide poussé, fond en se décomposant à 168-170° (corr.). Sa déviation polarimétrique dans le méthanol est de

$$[\alpha]_D^{20} = -59^{\circ} (c = 1).$$

L'analyse élémentaire, la détermination acidimétrique de l'équivalent-grammes calculée pour un groupement acétylique et un anneau lactonique, ainsi que la constatation de la présence d'une molécule de glucose, conduisent à la formule brute



Analyses : Trouvé :

$$C = 60,8 \text{ } \%; \quad H = 7,6 \text{ } \%; \quad COCH_3 = 7,1 \text{ } \%;$$

Calculé pour $C_{32}H_{46}O_{12}$, $1/2 H_2O$:

$$C = 60,8 \text{ } \%; \quad H = 7,4 \text{ } \%; \quad COCH_3 = 6,8 \text{ } \%.$$

L'acétylation dans la pyridine, avec de l'anhydride acétique en excès, introduit quatre nouveaux radicaux acétyle dans la molécule. Ce *tétracétylscilliroside* cristallisé constitue un dérivé bien caractérisé. Il fond à 199° (corr.) et sa déviation polarimétrique est de

$$(\alpha)_D^{20} = -49^\circ (c = 0,9 \text{ méthanol}).$$

Il possède cinq groupements acétyliques ; sa formule brute est



Par l'analyse de ce dérivé acétylé, il a été trouvé :

$$C = 61,0 \text{ } \%; \quad H = 6,8 \text{ } \%; \quad COCH_3 = 27,9 \text{ } \%;$$

Calculé pour $C_{40}H_{54}O_{16}$:

$$C = 60,7 \text{ } \%; \quad H = 6,9 \text{ } \%; \quad COCH_3 = 27,2 \text{ } \%.$$

La recherche de la constitution du scilliroside est rendue difficile du fait que sa scission hydrolytique exige un traitement énergique par les acides. Elle met bien en liberté une molécule de glucose, mais ne conduit pas à un aglucone cristallisé. Le spectrogramme d'absorption dans l'ultra-violet, que nous devons à l'obligeance du D^r F. ALMASY, de l'Université de Zurich, fournit toutefois quelques indications sur la structure. La courbe d'absorption (fig. 2) se confond avec celle de la proscillaridine A



ce qui montre que les principaux groupes d'absorption des deux substances doivent être de nature analogue. On peut donc admettre, par analogie avec le scillarène A, la présence dans le scilliroside d'un noyau stéroïdique (perhydro-cyclopentano-phénanthrène) et d'un anneau lactonique de six atomes à deux doubles liaisons (*Helv. Chim. Act.*, 1935, **18**, 644).

D'après H. WIELAND, G. HESSE et R. HÜTTEL (*), cette constitution est également caractéristique pour le groupement fondamental du venin de crapaud, la bufotaline. Le spectrogramme de la bufotaline est aussi, du reste, pratiquement superposable à celui de la figure 2.

La toxicité du scilliroside a été étudiée par le professeur E. ROTHLIN,

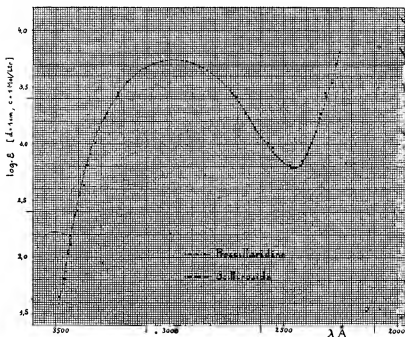


FIG. 2. — Spectre d'absorption de la proscillaridine et du scilliroside en solution alcoolique.

de Bâle, sur le rat et sur le cœur isolé de grenouille.

Rats :

Dose léthifère moyenne (50 %) méthode de KAERBER = 0 milligr., 70 par kilogramme.

Dose léthifère absolue (100 %) = 1 milligr., 20 par kilogramme.

Rates :

Dose léthifère moyenne (50 %) méthode de KAERBER = 0 milligr., 43 par kilogramme.

Dose léthifère absolue (100 %) = 0 milligr., 60 par kilogramme.

Sur le cœur de grenouille, le scilliroside possède une activité quali-

tativement et quantitativement égale à celle du scillarène A, soit d'environ 1200 U. G. par milligramme. Le scilliroside présente donc des liens évidents de parenté chimique et pharmacodynamique avec le scillarène A. Le scilliroside possède en plus la propriété particulière d'être un poison convulsivant, d'une activité très élevée, pour les Rongeurs.

Arthur STOLL.

Jany RENZ.

(Laboratoires scientifiques SANDOZ, Bâle.)

. Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

QUATRIÈME NOTE

Influence de l'acide combiné à la base de la « novocaïne » sur le passage de cette base à travers une membrane de cellophane.

Après avoir étudié, dans des notes précédentes où la technique a été exposée ⁽¹⁾, l'influence qu'exercent, sur le passage du chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, les diverses conditions expérimentales (durée du passage, concentration du sel, addition de NaCl, variation du pH, variation de la température, variation de l'épaisseur de la membrane) nous pouvons aborder le problème de la comparaison des rapidités de passage de la base à partir des divers sels.

La solution de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol à 1 gr. % contenant 0 gr. 866 % de base, nous avons préparé des solutions, de différents sels (benzoate, phénylacétate, phénylpropionate, salicylate, isobutyrate, tartrate, citrate, gluconate), contenant la même proportion de base. Tous les sels utilisés sont parfaitement cristallisés, sauf le gluconate. Ce sont des sels neutres, sauf le tartrate, qui est le sel acide, et le citrate qui est le sel dibasique, monoacide.

Dans une première série d'expériences ces solutions, équivalentes en base, ont été amenées, lorsque c'était nécessaire, au pH uni-

1. J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER et A. FIEYRE. C. R. Soc. Biol., 1939, **132**, p. 252, p. 309, et Bull. Sc. pharmacol., 1940, **47**, p. 15 et p. 20

forme 4,9-5,0 par addition de l'acide correspondant au sel. Dans une deuxième série d'essais, pour éviter des modifications de tension superficielle (²), les pH des solutions n'ont pas été modifiés.

Dans ces expériences, la température du laboratoire était 19°-20°, le nombre des agitations des deux côtés de la membrane était 120 à 130 par minute, et on utilisait la membrane de cellophane n° 400 à 40 gr. au mètre carré. Le dosage de la base, ayant passé dans le tube G, était effectué par la technique colorimétrique de CHÉRAMY, sauf pour les quantités les plus grandes (passage à la huitième heure) où était employée la technique d'ABILDGAARD.

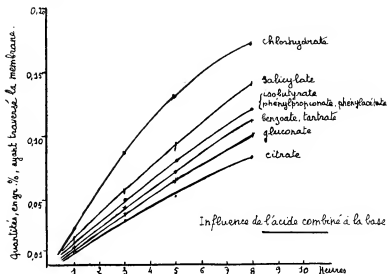
Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants et exprimés en quantités, en gramme pour 100 cm², de base ayant passé à travers la membrane, donc présente dans le tube G.

TABLEAU I. — Solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à 0 gr. 866 de base pour 100, pH uniformisé 4,9-5,0 (tube D).

QUANTITÉS, pour 100 en gramme, de base passées dans le tube G :	CHLORHYDRATE poids moléculaire : 274,5	BENZOATE poids moléculaire : 308	PHÉNYLACÉTATE poids moléculaire : 372	PHÉNYLPROPIONATE poids moléculaire : 386	SALICYLATE poids moléculaire : 374	ISORUTHYRATE poids moléculaire : 324	TARTRATE poids moléculaire : 386	CITRATE poids moléculaire : 664	GLUCONATE poids moléculaire : 432
Après 1 heure . .	0,028	0,013	0,017	0,017	0,020	0,019	0,012	0,011	0,012
Après 3 heures . .	0,086	0,044	0,052	0,049	0,055	0,051	0,045	0,034	0,041
Après 5 heures . .	0,13	0,066	0,084	0,078	0,090	0,081	0,070	0,053	0,068
Après 8 heures . .	0,17	0,112	0,121	0,121	0,138	0,121	0,112	0,084	0,103

TABLEAU II. — Solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, à 0 gr. 866 de base pour 100, pH non uniformisé (tube D).

QUANTITÉS, pour 100 en gramme, de base passées dans le tube G :	CHLORHYDRATE pH : 5,3	BENZOATE pH : 4,9	PHÉNYLACÉTATE pH : 6,3	PHÉNYLPROPIONATE pH : 6,7	SALICYLATE pH : 4,9	ISORUTHYRATE pH : 6,8	TARTRATE pH : 4,9	CITRATE pH : 5	GLUCONATE pH : 5,1
Après 1 heure . .	0,028	0,014	0,017	0,017	0,018	0,017	0,012	0,011	0,012
Après 3 heures . .	0,084	0,043	0,055	0,055	0,055	0,055	0,043	0,031	0,039
Après 5 heures . .	0,129	0,068	0,086	0,086	0,086	0,086	0,069	0,048	0,067
Après 8 heures . .	0,18	0,11	0,12	0,12	0,13	0,12	0,11	0,081	0,10



CONCLUSIONS. — Des résultats ainsi obtenus nous pouvons tirer les déductions suivantes :

1° A partir des différentes solutions salines et bien qu'elles soient équivalentes en base, cette base passe avec des vitesses différentes à travers la membrane.

Les mêmes résultats sont trouvés, que les pH soient uniformisés ou non. Il est vrai que les pH normaux des diverses solutions se trouvent dans une zone (4,9 à 6,8) où la variation du pH n'exerce pas d'influence sensible (3).

2° Si nous ordonnons les différents sels, en allant du passage le plus rapide au plus lent, nous trouvons l'ordre suivant : chlorhydrate, salicylate, phénylpropionate, phénylacétate, isobutyrate, benzoate, tartrate, gluconate, citrate.

3° Si nous rapprochons la rapidité de passage de la grandeur des poids moléculaires des sels, nous constatons que les seules variations de cette caractéristique ne permettent pas d'expliquer l'ordre cité précédemment. C'est ainsi que pour le salicylate (p. m. 374) la base passe plus rapidement que pour le benzoate (p. m. 358) et l'isobutyrate (p. m. 324), et que pour le phénylpropionate, bien que ce sel ait le même poids moléculaire que le tartrate (386), la base passe plus vite que pour ce dernier (4).

3. J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER et A. FIETRE. *C. R. Soc. Biol.*, **132**, p. 399, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 20.

4. Comparer ces conclusions avec celles présentées par R. THIEULIN (*C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, p. 1347) qui, lui, a opéré sur des sacs de collodion riciné et

La constitution particulière de l'acide joue donc un rôle primordial. Les sels, formés d'acides ayant des groupements alcooliques ou des groupements acides supplémentaires ne permettent qu'un passage particulièrement ralenti.

4° Nous retrouvons, ici, les trois groupes de sels souvent signalés dans nos recherches : a) chlorhydrate ; b) benzoate, phénylacétate, phénylpropionate, isobutyrate ; c) tartrate, citrate, gluconate. Nous voyons, de plus, que conformément aux résultats trouvés dans les essais de diffusion libre, le sel de l'acide minéral occupe encore ici une place privilégiée, qui ne cadre pas avec celle, intermédiaire, qu'il occupe dans les essais pharmacodynamiques que nous avons effectués sur différents organes vivants, animaux ou végétaux.

Jean RÉGNIER. André QUEVAUVILLER. André FIEYRE.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie
de l'Hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-sur-Seine.)

Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

CINQUIÈME NOTE

Influence de la constitution chimique des bases anesthésiques locales sur leur passage à travers une membrane de cellophane.

Après avoir étudié l'influence de divers facteurs sur le passage du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, et constaté que les divers sels de cette même base la laissent passer avec des rapidités différentes (¹), il était indiqué d'étudier les passages à partir de mêmes sels (chlorhydrates) de diverses bases anesthésiques locales.

Nous avons donc mis simultanément en expérience les chlorhydrates des bases : cocaïne, paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol (novocaïne), benzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (stovaïne), butyloxycinchoninate de diéthylidènediamide (percaïne). Les solutions (100 cm³) mises en expérience, dans le tube D, étaient équimoléculaires, M/20, préparées dans l'eau distillée de pH 5,6, et elles-mêmes de pH, 4,5-4,7 ;

lécithiné. Pour cet auteur, c'est une question d'hydrolyse du sel et de passage de la base seule. Pour nous, comme nous l'avons déjà montré pour le chlorhydrate, c'est vraisemblablement la molécule entière, ou les ions dans les proportions moléculaires, qui passent.

1. J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER, A. FIEYRE. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, 46, p. 498.

la température du laboratoire était 27° ; le nombre d'agitations : 130 par minute ; la membrane de cellophane : n° 400, à 40 gr. au mètre carré. Le dosage des quantités de base, ayant passé dans les 100 cm³ d'eau distillée (pH 5,6) du tube G, était effectué par la méthode générale d'ABILDGAARD (2).

Le tableau suivant représente les résultats obtenus, c'est-à-dire, d'une part, les quantités en grammes pour 100 de bases, exprimées en chlorhydrates, passées dans le tube G, et, d'autre part, les fractions de molécules du sel alcaloïdique qui correspondent à ces quantités.

Passage à travers la membrane de cellophane n° 400 de chlorhydrates de différentes bases anesthésiques locales à partir de solutions M/20.

	CHLORHYDRATE DE COCAÏNE Poids moléculaire : 339		NOVOCAÏNE Poids moléculaire : 279		STOVAÏNE Poids moléculaire : 271		PERCAÏNE Poids moléculaire : 379	
	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule	Gramme pour 100	Molécule
Après 1 heure .	0,48	1/1.880	0,04	1/6.800	0,42	1/2.176	0,20	1/1.895
Après 3 heures.	0,35	1/968	0,42	1/2.266	0,78	1/954	0,39	1/952
Après 5 heures	0,52	1/640	0,19	1/1.431	0,42	1/647	0,58	1/644
Après 8 heures	0,65	1/521	0,28	1/971	0,49	1/549	0,77	1/487

De ces résultats, il semble que nous puissions tirer les déductions suivantes :

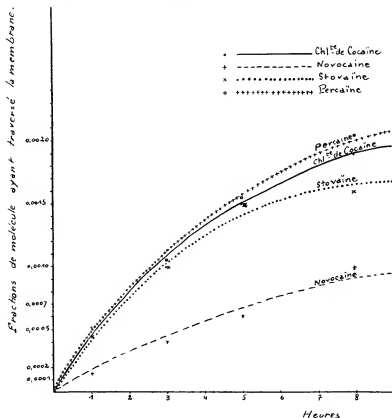
1° Si nous considérons l'ordre dans lequel passent les molécules de base à partir des différents chlorhydrates, c'est-à-dire en allant du passage le plus rapide au plus lent, à la huitième heure : percaïne > cocaïne > stovaïne > novocaïne, nous retrouvons à peu près l'ordre d'activité pharmacodynamique des anesthésiques locaux étudiés, en particulier sur les muqueuses [cornée du lapin (3)].

2. S. A. SCHOU et J. ABILDGAARD, *Pharmac. Acta Helvetiae*, 1935 10, p. 38-46.

J. ABILDGAARD et S. A. SCHOU, *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, 1931, 5, p. 129.

3. J. RÉGNIER, Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Thèse Doct. Méd., Paris, 1929.

Voir également les recherches de E. FOURNEAU et de ses collaborateurs sur le passage de divers anesthésiques locaux à travers des membranes de collodion riciné, additionnées ou non de lécithine et de cholestérine. *La Presse Médicale*, 1914, n° 1 ; *Bull. Soc. chim.*, 1918, (4^e s.), 23, p. 201 ; *Bull. Soc. chim.*, 1930, 47, p. 1003. Voir également les essais de R. TRIKULIN, *C. R. Soc. Biol.*, 1920, 83, p. 1347 et de J. SIVABJIAN, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1933, (8^e s.), 47, p. 457.



Pourtant, les différences qui séparent les activités des divers corps (sauf pour ce qui concerne le rapprochement stovaïne-novocaïne) sont nettement plus grandes que celles qui séparent les rapidités de passage des bases.

2° L'ordre des rapidités de passage ne suit pas celui des poids moléculaires, puisque ce sont les molécules de bases percaïne, cocaïne, les plus lourdes, qui passent le plus vite et que les bases stovaïne et novocaïne, de poids moléculaires très voisins, passent avec des vitesses différentes. La constitution de la base a donc une importance primordiale.

3° Il semble, en comparant les formules chimiques des corps étudiés, que nous soyons en droit de présenter les conclusions suivantes :

a) Les doubles chaînes cycliques de la cocaïne et de la percaïne semblent plutôt favoriser qu'entraver le passage.

b) La constitution de l'acide étherifiant la fonction alcool des

aminoalcools, bases de la novocaïne et de la stovaïne, semble jouer un rôle important.

Il semble qu'on puisse, au moins en partie, attribuer à la fonction amine libre de l'acide paraaminobenzoïque, entrant dans la préparation de la novocaïne, la lenteur particulière du passage de cet anesthésique local.

Jean RÉGNIER. André QUEVAUVILLER. André FIEYRE.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie
de l'Hôpital Ambroise-Paré, à Boulogne-sur-Seine.)

Action comparée de la dihydrooxycodéinone et de l'ésérine sur la sensibilité du muscle de sangsue à l'acétylcholine.

La recherche et le dosage de l'acétylcholine sur la préparation de sangsue sensibilisée par l'ésérine (FUHNER, MINZ) constituent, à l'heure actuelle, une méthode extrêmement répandue. Ayant montré (1) qu'un autre alcaloïde, la dihydrooxycodéinone avait, de ce point de vue, un pouvoir aussi intense que celui de l'ésérine, il nous a paru intéressant de comparer les modalités d'action de ces deux sensibilisateurs.

L'influence possible de l'eucodal sur le tonus du muscle de sangsue est évidemment d'une importance considérable du point de vue qui nous occupe.

Sur le muscle dorsal antérieur, énérvé mais non ésériné, il faut atteindre une concentration très élevée (1 p. 1.000 à 1 p. 2.000) pour obtenir une élévation de tonus qui s'accompagne au bout d'une vingtaine de minutes de contractions désordonnées d'amplitude d'ailleurs assez faible.

Sur le muscle dorsal antérieur, énérvé et ésériné, l'action de l'eucodal, aux doses sensibilisantes — nous avons même cherché à très fortes concentrations (1 p. 10.000), — est absolument nulle.

Doses sensibilisatrices d'eucodal. — Vis-à-vis d'une solution d'acétylcholine à 1 p. 400.000, il est possible, dans les cas favorables, que l'action sensibilisatrice soit perceptible à 1 p. 300.000.000. En tous cas, nous l'avons trouvée indiscutable à 1 p. 150.000.000. L'ésérine nous a paru agir à peu près aux mêmes doses ; de toutes façons, action excessivement nette à partir de 1 p. 80.000.000. On pourrait donc dire, — et c'est un point sur lequel on n'insiste peut-être pas

1. G. DASTUGUE et A. BRESSON. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, 47, p. 17-21.

assez, — que, renversant le problème en utilisant une quantité connue d'acétylcholine, la préparation pourrait servir à déceler le sensibilisateur.

Influence du temps de contact. — Sur plusieurs préparations étalonnées par l'acétylcholine à 1 p. 400.000, nous avons cherché ce que devenait le pouvoir potentialisateur de la dihydrooxycodénone à 1 p. 20.000.000 suivant que celle-ci était mise au contact de la sangsue, au même instant que l'acétylcholine (zéro minute) ou une, trois, six, quinze et trente minutes *avant* l'addition d'acétylcholine.

En prenant comme unité la grandeur de la réponse déterminée par l'acétylcholine seule et en faisant la moyenne de toutes nos expériences, nous voyons que la sensibilité de la préparation est multipliée par 4,8 si l'eucodal est mis en même temps que l'acétylcholine ; par 6,6 si l'eucodal est ajouté une minute avant l'acétylcholine ; 12,5 pour trois minutes, 15,2 pour six minutes, 19,1 pour quinze minutes et 33,1 pour trente minutes.

Nous pouvons donc en déduire que la *sensibilisation par l'eucodal est notablement augmentée par l'allongement du temps de contact*. Toutefois, cette augmentation, qui est très rapide quand le temps de contact est porté de quelques secondes à une ou trois minutes, devient beaucoup plus lente quand ce temps passe de trois à six, quinze ou trente minutes.

D'autre part, et c'est là semble-t-il un point important, si le pouvoir sensibilisateur est diminué quand l'eucodal n'est ajouté qu'au même instant que l'acétylcholine, *il est encore loin d'être nul*, puisque l'intensité de la réponse-témoin est multipliée par 4,8.

Dans toutes les autres expériences, il est entendu que la dihydrooxycodénone sera employée, sauf mention particulière, six minutes avant l'addition d'acétylcholine.

Relation entre la dose de sensibilisateur et le degré de sensibilisation. — Il est évidemment difficile, par la méthode de la sangsue, de déterminer de façon précise le rapport qui existe entre la concentration du sensibilisateur et l'intensité de la sensibilisation. En tenant compte de toute une série de dosages, au cours desquels, sur des préparations différentes (mais réagissant de façon sensiblement identique à l'acétylcholine à 1 p. 400.000 employée seule), nous avons fait agir l'eucodal de 1 p. 320.000.000 à 1 p. 1.000.000, nous pouvons dire que : vis-à-vis d'une solution d'acétylcholine à 1 p. 400.000, la sensibilité de la préparation a été multipliée par 3,5 en présence d'eucodal à 1 p. 40.000.000 ; par 24, en présence d'eucodal à 1 p. 4.000.000 ; par 35, en présence d'eucodal à 1 p. 1.000.000.

Si nous exprimons ces résultats en γ , on peut dire que l'action de 50 γ d'acétylcholine est multipliée par

35,0 en présence de.	20 γ	d'eucodal.
24,0 en présence de.	5 γ	—
6,0 en présence de.	0 γ 5	—
3,5 en présence de.	0 γ 25	—

En d'autres termes on peut dire, de façon approximative, que la sensibilisation est multipliée par 100, quand la concentration en sensibilisateur est multipliée par 10.

Bien que, — comme il fallait d'ailleurs s'y attendre, — le degré de sensibilité augmente moins vite que la concentration du sensibilisateur, nous croyons cependant que l'on peut trouver là une application pratique intéressante. Si l'on se rappelle, en effet, que l'action propre de l'eucodal sur le tonus de la musculature de sangsue n'est pas plus intense à 1 p. 2.000, qu'elle ne l'est déjà, dans les mêmes conditions, pour l'ésérine à 1 p. 500.000, on voit qu'il sera possible de pousser plus loin la concentration du sensibilisateur, dans le cas de l'eucodal que dans le cas de l'ésérine, et de déceler peut-être ainsi, par conséquent, des doses plus faibles d'acétylcholine.

Intensité de fixation du sensibilisateur. — La recherche de l'intensité avec laquelle le sensibilisateur se fixe à la préparation est importante, car il est utile de connaître dans quelles conditions le muscle est capable de récupérer sa sensibilité initiale.

Avec la morphine comme sensibilisateur à 1 p. 500.000 (40 γ pour 20 cm³ de liquide de RINGER) vis-à-vis d'acétylcholine à 1 p. 400.000 (50 γ pour 20 cm³), E. KAHANE et J. LÉVY (1939) ont montré qu'il suffisait d'une seule série de lavages pour que la préparation reprenne sa sensibilité initiale. Au contraire, utilisant l'ésérine comme sensibilisateur, à la dose de 1 p. 400.000 (50 γ pour 20 cm³), ils ont montré que malgré plusieurs séries de lavages répétées, il était difficile de faire récupérer au muscle sa sensibilité première. Comparant donc de ce point de vue l'action sensibilisante de la morphine et celle de l'ésérine, ils soulignent que, avec la morphine, comme avec l'ésérine, il se produit un certain degré d'inhibition de l'estérase émise dans le liquide d'immersion du muscle de sangsue ayant subi l'action de la morphine. Ce liquide récupère par dialyse l'activité enzymatique habituelle du liquide d'immersion du muscle normal. Contrairement au liquide d'immersion du muscle ésériné de sangsue, qui ne récupère une activité normale qu'après une dialyse très prolongée, le liquide d'immersion du muscle morphiné la récupère rapidement. Contrairement à ce qui se passe aux dépens d'un muscle ésériné, l'émission d'estérase « inhibée » à partir d'un muscle morphiné est très fugace. L'émission d'estérase « non inhibée » coïncide avec le retour du muscle

à sa sensibilité initiale, retour beaucoup plus rapide d'ailleurs pour le muscle morphiné que pour le muscle ésériné.

Dans le même sens, nous avons entrepris l'examen du mode de fixation de l'eucodal. De la sorte, nous avons pu voir qu'après action de la dihydrooxycodénone à 1 p. 160.000.000, 1 p. 80.000.000, 1 p. 40.000.000 et même parfois 1 p. 20.000.000, une seule série de trois lavages (avec chaque fois un temps de contact d'une minute) était suffisante pour restituer au muscle sa sensibilité initiale.

A 1 p. 10.000.000, deux séries de lavages sont indispensables et à 1 p. 1.000.000, nous n'avons pas réussi avec six séries identiques à retrouver — même de loin — la première sensibilité.

Avec l'ésérine qu'avons-nous trouvé ? Tout d'abord, il est facile de confirmer les résultats de E. KAHANE et J. LÉVY et de voir qu'aux doses utilisées par ces auteurs (50 γ pour 20 cm³, soit 1 p. 400.000) il faut un très grand nombre de lavages pour restituer au muscle sa première sensibilité. Nous avons voulu examiner le problème de façon détaillée, en partant des concentrations actives les plus faibles et en opérant, à chaque fois, des séries de lavages identiques à celles de l'eucodal.

Dans ces conditions, en prenant toujours pour témoin la réponse musculaire à une concentration d'acétylcholine de 1 p. 400.000, nous avons pu mettre en évidence les deux phénomènes suivants :

Premièrement, au point de vue de l'*intensité de sensibilisation*, il y a une différence très notable avec l'eucodal. En effet, en élevant la concentration en eucodal, nous avons obtenu, comme nous l'avons dit plus haut, une sensibilisation de plus en plus grande et cette augmentation s'est faite de façon véritablement progressive. Au contraire, avec l'ésérine, il existe dans beaucoup de cas une sorte de seuil, placé habituellement entre 1 p. 40.000.000 et 1 p. 20.000.000 ou parfois entre 1 p. 80.000.000 et 1 p. 40.000.000. Ainsi dans une expérience, en présence d'ésérine à 1 p. 80.000.000, la réaction à l'acétylcholine à 1 p. 400.000 était seulement 30 p. 100 plus forte qu'avec l'acétylcholine pure. En présence d'ésérine à 1 p. 40.000.000, la réaction pouvait être considérée comme multipliée par 3. Nous avons trouvé d'ailleurs des différences beaucoup plus grandes dans des expériences où le fait de passer d'une concentration en ésérine à 1 p. 40.000.000 à une concentration de 1 p. 20.000.000 produisait une réaction cinq fois, six fois (ou même davantage) plus considérable que la précédente. Nous n'avons rien trouvé de semblable avec l'eucodal.

Deuxièmement, en ce qui concerne l'*intensité de fixation*, non seulement elle est très grande à 1 p. 400.000, comme l'avaient déjà vu KAHANE et J. LÉVY, mais elle est encore fort considérable à des doses beaucoup plus faibles, 1 p. 20.000.000 ou même 1 p. 40.000.000.

A ces dilutions, la fixation est encore si forte qu'après une série de lavages, la réponse à l'acétylcholine est au moins aussi intense que celle qui avait immédiatement suivi l'addition d'ésérine, et que, même après cinq ou six séries de lavages, on n'arrive pas à retrouver la sensibilité initiale.

Ces faits sont donc d'accord avec l'exposé de KAHANE et J. LÉVY et l'on a même l'impression que fixation et sensibilisation vont de pair pour l'ésérine alors que pour l'eucodal nous avons toute une série de doses très actives (1 p. 20.000.000 par exemple) après l'action desquelles une seule série de lavages suffit pour ramener la sensibilité initiale.

Ainsi se pose, dès à présent, la question d'un mécanisme différent pour la sensibilisation par l'ésérine et la sensibilisation par l'eucodal.

Gaston DASTUGUE.

M. GANDOUR.

(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Professeur : P. DODEL.)

Les *Erythrophleum* : Recherches préliminaires sur l'écorce et sur les graines d'*E. guineense* G. Don.

Depuis l'isolement, en 1875, par GALLOIS et HARDY [1], à partir de l'écorce d'*Erythrophleum guineense* G. Don (Légumineuses) d'un alcaloïde à propriétés digitaliques : l'érythrophléine, de nombreux travaux, tant sur *E. guineense* que sur d'autres espèces (*E. Couminga* Baill., *E. Laboucherii* F. Muell., *E. lasianthum* Corbish, *E. densiflorum* Merr.) ont été effectués, et cependant, la composition chimique des *Erythrophleum* n'est pas encore entièrement élucidée.

L'alcaloïde obtenu par GALLOIS et HARDY, à partir de l'écorce de tige d'*Erythrophleum guineense*, poison d'épreuve africain connu sous les noms d'écorce de *mançone*, de *Sassy bark*, de *bois rouge*, *n'Kassa* (au Congo), *teli* (en bambara), *tali* (en malinke), etc. (1), était une substance amorphe, peu soluble dans l'éther, mais soluble dans l'eau. Par contre, HARNACK et ZABROCKI [2] en 1882, HARNACK [3] en 1896, décrivent sous le nom d'érythrophléine un produit également amorphe, mais soluble dans l'éther et insoluble dans l'eau ; ils proposent les formules $C_{28}H_{43}O_7N$ ou $C_{26}H_{43}O_7N$; par action de

1. Voir en particulier le livre récent de M. le Professeur EM. PENROT : *Où en est l'Afrique Occidentale Française ?* 1 vol. in-8°, 464 pages, Larose, édit., Paris, 1939.

l'acide chlorhydrique à l'ébullition, cette substance se décompose d'une part en acide érythrophléique, non azoté, sans action physiologique et d'autre part, suivant les échantillons, soit en mançonine (base analogue à la pyridine), soit en méthylamine. En 1907, Louis PLANCHON [4] fait une magistrale étude, surtout botanique, des *Erythrophleum* et LABORDE [5] envisage le dosage des alcaloïdes de l'*E. Couminga*, de Madagascar, soit par la méthode pondérale, soit par la méthode au silicotungstate. Par la suite, de nombreux auteurs et en particulier POWER et SALWAY [6], MAPLETHORPE [7], étudient l'*E. guineense*, mais n'apportent guère de précisions sur l'érythrophléine. Il faut attendre les travaux de DALMA [8] en 1935 pour avoir quelques faits nouveaux sur la composition chimique des *Erythrophleum*. En effet, DALMA dit avoir obtenu non plus un seul, mais quatre alcaloïdes d'une écorce d'*E. guineense*, provenant du Congo : la cassaine $C_{24}H_{39}O_4N$, $pF = 141^\circ$, la cassaidine $C_{24}H_{43}O_5N$, $pF = 113^\circ$, la nor-cassaidine $C_{23}H_{41}O_5N$, $pF = 131^\circ$ et l'homophléine $C_{26}H_{55}O_6N$, les trois premiers étant cristallisés, le dernier amorphe. Ces nouveaux alcaloïdes seraient probablement, d'après ce même auteur [9], des dérivés du cyclopenténophénanthrène voisins des aglycones digitaux, mais ne possédant pas d'anneau lactonique non saturé. Plus récemment, DALMA [10] a pu isoler de l'*E. Couminga* de Madagascar deux nouveaux alcaloïdes : la coumingine et la coumingaïne. La toxicité et les propriétés pharmacodynamiques (en particulier l'action anesthésique locale) de ces dérivés ont été étudiés par SANTI et ZWEIFEL [11], par TRABUCCHI [12], par CHEN, LUNG CHEN et ANDERSON [13], puis par CHEN, HARGREAVES et WINCHESTER [14].

Malheureusement DALMA n'a pas publié, tout au moins à notre connaissance, de détails sur l'extraction et sur la séparation de ses alcaloïdes, dont il n'a donné que quelques caractéristiques (pF , solubilité) et si ces travaux ont apporté des faits nouveaux intéressants, l'étude chimique des *Erythrophleum* n'est pas encore épuisée. C'est pourquoi, ayant eu à notre disposition au laboratoire de M. le Professeur Em. PERROT, un certain nombre d'échantillons de provenances diverses, il nous a paru intéressant d'entreprendre quelques recherches à leur sujet. Nous exposons ici les résultats des essais entrepris en 1938-1939, et qui seront continués dès que les circonstances le permettront.

Afin de se rendre compte de l'activité des différents *Erythrophleum* (?), il a été procédé tout d'abord à des essais de toxicité chez le cobaye, auquel ont été injectés, par voie sous-cutanée, soit des extraits alcooliques repris par du soluté physiologique, soit des

2. La plupart des déterminations ont été faites soit par M. le professeur A. CHEVALIER, du Muséum de Paris ; soit par M. R. PORTIERES, ingénieur d'Agronomie et d'Agriculture coloniales, que nous remercions de leur obligeance.

infusés. Dans ces conditions et pour les échantillons dont nous disposons, l'écorce d'*Erythrophleum Couminga* de Madagascar s'est montrée nettement plus toxique que celle de l'*E. guineense* ou celle d'un *Erythrophleum* indochinois [*E. Fordii* Oliv. ou *lim*] (*), cette dernière étant la moins active. Quant à *E. ivorense* A. Chev. (= *E. micranthum* Harms) provenant de Dimbokro (Côte d'Ivoire), espèce sur laquelle nous n'avons trouvé aucun renseignement au point de vue chimique, sa toxicité est analogue à celle d'*E. guineense*. Signalons d'ailleurs que cette toxicité peut varier selon le lieu de la récolte, l'âge de l'écorce (et même la variété botanique ?), ainsi que nous l'avons surtout constaté avec *E. guineense* : une vieille écorce, provenant de Fort-Archambault (A. E. F.) et que nous devons à l'obligeance de M. GAUTIER, était presque dénuée de toxicité. Il en a été de même d'une écorce, récoltée aux environs de Mamou (Guinée) et dénommée *tali blanc* (*), qui, à la dose de 0 gr. 50 par kilogramme, ne tuait le cobaye qu'en cinq à six heures ; par contre, deux autres drogues provenant l'une de Casamance, l'autre également de Guinée (*) et dénommée *tali noir*, à la dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 par kilogramme, tuaient le cobaye en une heure environ. Dans le cas du *tali noir* et du *tali blanc*, les écorces avaient la même grosseur, elles provenaient de la même région, l'aspect des feuilles était identique ; s'agirait-il de deux variétés l'une très toxique, l'autre peu toxique d'*E. guineense* ?

A propos de ces essais de toxicité, il faut noter, dans l'action des *Erythrophleum*, des phénomènes de latence : après l'injection, le cobaye ne présente pas de signes apparents d'intoxication et ce stade peut durer, suivant la dose injectée, une ou plusieurs heures, puis, assez brusquement, apparaissent de la dyspnée, des convulsions et l'animal meurt en quelques minutes.

Enfin, l'activité relative des différentes parties de la plante (écorces, feuilles et graines) a été étudiée : les feuilles ont une toxicité analogue à celles des écorces, mais les graines se sont montrées beaucoup plus actives, fait qui, croyons-nous, n'avait pas encore été signalé ; à la dose de 0 gr. 125 par kilogramme, elles tuent le cobaye en une heure quinze minutes environ. N'ayant à notre disposition qu'une faible quantité de feuilles, nous avons surtout étudié, au point de vue chimique, d'une part les écorces, d'autre part les graines.

I. ECORCES. — Pour avoir une idée de la teneur en alcaloïde de

3. Signalons à ce sujet que divers champignons, appartenant au genre *Ganoderma*, et poussant sur le *lim* étaient dénués de toxicité.

4. Certains de ces matériaux ont été envoyés au Laboratoire par M. le Pharmacien Colonel LAFFITTE, chargé de la Mission d'études sur la pharmacopée indigène en A. O. F. Nous l'en remercions bien vivement.

différents échantillons, on peut employer des méthodes (soit pondérale, soit au silicotungstate) analogues à celles indiquées par LABORDE [5]. On prépare une teinture au 1/10^e par lixiviation, l'alcool est évaporé au bain-marie ou mieux sous pression réduite ; le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique à 5 % ; après alcalinisation par l'ammoniaque, on épuise par le mélange éthéro-chloroformique ; dans le cas de dosage pondéral, on évapore et le résidu est pesé ; dans le cas de la méthode au silicotungstate, on épuise par de l'acide chlorhydrique dilué et on ajoute un excès d'acide silicotungstique ; après quelques minutes d'ébullition, le précipité est recueilli, puis calciné suivant la méthode habituelle. (On prend comme poids moléculaire moyen celui de l'érythrophléine de HARNACK [3].) Ce procédé ne donne que des chiffres approximatifs ; néanmoins, dans l'ensemble, les résultats concordent avec ceux de l'essai physiologique. Pour les écorces, les chiffres oscillent entre 1 et 6 p. 1.000 : 1,2 pour le *tali blanc*, 6 pour le *tali noir*, 4 à 5 pour des écorces de Casamance (A. O. F.). Pour les feuilles, nous avons trouvé 3,5 à 4,5 et pour les graines 12 à 15 gr. par kilogramme.

a) Pour l'extraction des alcaloïdes, la méthode suivante a tout d'abord été employée : alcalinisation par l'ammoniaque (avec laquelle on obtient de meilleurs résultats qu'avec la soude), puis lixiviation par le mélange éthéro-chloroformique (l'éther seul donne des rendements inférieurs) ; celui-ci est concentré, épuisé par l'acide chlorhydrique ; après alcalinisation par l'ammoniaque, on extrait par le chloroforme qui, après déshydratation par le carbonate de potassium, est évaporé et pesé. Ce procédé est très long, les épauissements par le chloroforme nécessitent plusieurs jours (on peut abréger l'opération en procédant à chaud avec un perforateur) ; le rendement ne dépasse guère 2 p. 1.000. L'épuisement direct de la poudre par lixiviation, soit par les acides dilués, soit par l'alcool ammoniacal, ne donne pas de meilleurs résultats, il y a vraisemblablement décomposition partielle des alcaloïdes au cours de la concentration des liqueurs extractives, et HARNACK et ZABROCKI [2] avaient déjà remarqué que l'érythrophléine, en milieu acide (et même aussi en milieu alcalin) se décomposait assez facilement.

Le meilleur procédé consiste donc à traiter la drogue par un solvant neutre : l'alcool à 90°, par percolation ou mieux à l'ébullition au réfrigérant à reflux. Cependant, lors de la concentration des colatures, il se forme un volumineux précipité brun rougeâtre qui gêne la reprise par l'acide chlorhydrique dilué ; d'autre part, après alcalinisation par l'ammoniaque, le chloroforme n'enlève pas la totalité des alcaloïdes (même après relargage au sulfate d'ammonium ou à chaud au perforateur) et la solution aqueuse précipite abondamment par l'acide silicotungstique en milieu acide, ce qui est dû vrai-

semblablement à la solubilité assez grande des alcaloïdes dans l'eau. Pour pallier à ces inconvénients, il est préférable d'évaporer les liqueurs extractives sous pression réduite jusqu'à consistance sirupeuse et d'additionner l'extrait de magnésie et de carbonate de calcium jusqu'à consistance pâteuse. La masse, répartie en couche mince, est ensuite mise à sécher pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Par broyage au mortier, on obtient une poudre qui est épuisée par l'éther acétique bouillant (qui s'est révélé un excellent solvant des alcaloïdes de l'*Erythrophleum*). Lors de la concentration des liqueurs, une partie des alcaloïdes précipite, on peut encore en séparer en additionnant les liqueurs mères de 2 à 3 volumes d'éther de pétrole. Cette méthode permet d'obtenir avec les écorces d'E. guineense, 4 à 6 p. 1.000 d'alcaloïdes bruts sous forme d'une poudre à peine jaunâtre.

Au cours de cette préparation, nous avons séparé l'abondant précipité qui se forme lors de la concentration des colatures ; ce précipité résineux, cassant, brun rougeâtre, insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool, n'entraîne que peu d'alcaloïdes ; par addition d'acétate d'éthyle à sa solution méthylique ou acétonique, il se forme un précipité floconneux blanchâtre, moussant fortement au contact de l'eau ; c'est une saponine qu'on peut purifier par dissolution dans l'alcool méthylique, puis précipitation par l'éther (pF = 254°). Le précipité résineux, privé de saponine, se présente sous forme d'une poudre rougeâtre insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude et les liqueurs alcalines, réduisant le nitrate d'argent ammoniacal et la liqueur de FEHLING, donnant une coloration verte avec le perchlorure de fer et un précipité avec le formol chlorhydrique (tanin catéchique).

b) Ayant obtenu les alcaloïdes bruts, il fallait les purifier et tenter leur séparation. Nous avons tout d'abord essayé d'obtenir les chlorhydrates totaux par passage d'un courant de gaz chlorhydrique dans une solution éthéro-chloroformique d'alcaloïdes, mais le précipité formé est très faible et se résinifie rapidement. Par addition d'alcool oxalique bouillant à une solution alcoolique d'alcaloïdes totaux, on obtient bien un précipité, mais celui-ci est formé non pas d'oxalates insolubles dans l'alcool, mais par un phytostérol, donnant la réaction de LIEBERMANN. Des essais de cristallisation dans divers solvants (alcool, éther acétique, acétone) ayant été infructueux, les alcaloïdes ont été purifiés une première fois par dissolution dans le chloroforme (il reste un faible résidu qui semble identique à la saponine précédemment isolée) et précipitation par l'éther de pétrole. On traite ensuite par de l'eau chlorhydrique à 3 % (la fraction insoluble est en majeure partie constituée par un stérol, qu'on peut purifier par cristallisation dans l'alcool (pF = 172°). La liqueur acide est

dégraissée à l'éther, puis alcalinisée par la soude et épuisée successivement par l'éther et le chloroforme ; ces solvants n'enlevant que des traces d'alcaloïdes, nous avons essayé l'éther acétique, puis l'alcool isobutylique ; seul, ce dernier a donné des résultats satisfaisants. Après déshydratation sur carbonate de potassium et concentration sous pression réduite, les liqueurs isobutyliques ne donnent pas de précipité cristallisé, mais par addition d'éther, on obtient un précipité blanc floconneux, qui est recueilli par centrifugation et desséché dans le vide phosphorique (substance A). La solution évaporée donne un résidu alcaloïdique, lequel, dissous dans le chloroforme et additionné de 3 volumes d'éther de pétrole, fournit une seconde substance (B) ; les rendements sont faibles : ainsi, à partir de 5 gr. d'alcaloïdes totaux, on obtient 0 gr. 90 de A et 0 gr. 60 de B.

L'alcaloïde A, insoluble dans l'éther de pétrole, peu soluble dans l'éther, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, l'éther acétique, fond à 105-106° au bloc MAQUENNE (?); le picrate bien cristallisé, insoluble dans l'alcool, fond à 332-334° (déc.).

L'alcaloïde B, insoluble dans l'éther de pétrole, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le chloroforme, fond à 114-116° ; nous n'avons pu obtenir de picrate insoluble.

D'autre part, les liqueurs sodiques sont acidifiées par l'acide chlorhydrique, alcalinisées par l'ammoniaque et de nouveau épuisées par l'alcool isobutylique ; par fractionnement à l'éther, on sépare deux nouveaux corps (C et D) sous forme de poudres blanches hygroscopiques fondant respectivement à 105° et 112° ; les quantités obtenues jusqu'ici ont été trop faibles pour en permettre une étude approfondie. Tous ces alcaloïdes ont une saveur amère, ils donnent une coloration brun vert avec le réactif sulfovanadique et une coloration bleu vert avec le réactif sulfomolybdique. Ils réduisent lentement à froid le nitrate d'argent ammoniacal ; les réactions de LIEBERMANN, de LEGAL (au nitroprussiate), de ZIMMERMANN (au *m.* dinitrobenzène) sont négatives. Ils tuent le cobaye, à la dose de 2 ou 3 milligr. en une heure environ ; injectés chez le chien par voie intraveineuse, ils fournissent un tracé de pression artérielle du même type que celui des digitaliques. N'ayant pas suffisamment de points de comparaison, il semble prématuré de dire s'ils sont identiques ou non aux produits signalés par DALMA.

II. GRAINES (?). — a) Pour le traitement des graines et après

5. Il se pourrait que cette substance soit accompagnée de traces d'un autre alcaloïde, car par fractionnement à l'éther, on peut obtenir un autre corps, de point de fusion voisin de 110°.

6. Celles-ci proviennent, en majeure partie, des environs de Bignona et nous ont été obligeamment envoyées par M. l'Administrateur supérieur de la Casamance et par M. le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

quelques tâtonnements, une méthode, analogue à celle indiquée pour les écorces, a été employée. On n'est guère gêné ici par les substances tanniques, mais il faut éviter toute trace d'eau, car le tégument des graines est très riche en mucilage ; il est préférable aussi d'éliminer les matières grasses qui sont abondantes. Les graines broyées sont donc tout d'abord lixiviées à l'éther de pétrole ; ce solvant, après évaporation, laisse une huile jaune (environ 4 %) qui sera étudiée ultérieurement. Le marc séché est épuisé à trois reprises par 3 à 4 volumes d'alcool à 90° bouillant pendant une heure ; les colatures sont concentrées sous pression réduite, jusqu'à consistance sirupeuse ; l'extrait est additionné de magnésie et de carbonate de calcium de façon à former une pâte qu'on laisse sécher et pulvériser. La poudre est épuisée par l'éther acétique anhydre bouillant ; lors de la concentration des liqueurs éthéro-acétiques, une partie des alcaloïdes précipite, une autre partie est obtenue par addition de 3 volumes d'éther de pétrole ($pF < 50^\circ$) ; le tout est desséché dans le vide phosphorique. Le rendement est de 10 à 12 gr. par kilogramme.

b) Il faut ensuite purifier ces alcaloïdes bruts, qui se présentent sous forme d'une poudre microcristalline, blanc jaunâtre. Après élimination des dernières traces de matières grasses par lavage à l'éther de pétrole, on traite par le chloroforme ; on obtient un résidu constitué par une poudre grisâtre, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le chloroforme, douée de propriétés aphrogènes et hémolytiques. Il s'agit d'une saponine, mais, fait intéressant, cette saponine possède une saveur sucrée très prononcée (on retrouve d'ailleurs ce principe dans les feuilles). Nous espérons pouvoir en entreprendre bientôt l'étude.

Par action soit de l'eau, soit de l'éther, deux fractions : l'une soluble, l'autre insoluble, peuvent être séparées ; d'après les points de fusion des bases et d'après ceux de leur picrate, la partie soluble dans l'eau semble voisine de celle qui est insoluble dans l'éther. Mais nous avons obtenu des produits plus purs, de point de fusion plus constant, en utilisant la méthode déjà indiquée pour les écorces en épuisant par l'alcool isobutylique en milieu sodique, puis en milieu ammoniacal ; les liqueurs isobutyliques concentrées sont ensuite fractionnées par addition d'éther. En milieu sodique, on a ainsi pu préparer un premier alcaloïde A, peu soluble dans l'éther, de $pF = 185-186^\circ$, donnant deux dérivés bien cristallisés : picrate (dans l'alcool), $pF = 277-278^\circ$; dérivé acétylé, $pF = 123-124^\circ$.

Un alcaloïde B, plus soluble dans l'éther, purifié par dissolution dans le chloroforme et précipitation par l'éther de pétrole, de $pF = 118-119^\circ$ dont le picrate est soluble dans l'alcool. Si la première substance semble différente du corps A des écorces, par contre la seconde, par son point de fusion, son aspect, ses solubilités,

semble identique à l'alcaloïde B des écorces. Malheureusement, les rendements en alcaloïdes purifiés sont très faibles (0 gr. 40 à 0 gr. 50 à partir de 5 gr. d'alcaloïdes bruts). Enfin, par épuisement en milieu ammoniacal, un autre alcaloïde soluble dans l'éther, de $pF = 122-124^{\circ}$, dont le picrate est soluble dans l'eau et l'alcool, a pu être séparé, mais en petite quantité.

La séparation de ces alcaloïdes est laborieuse, les bases se résinifient facilement, les sels sont difficilement cristallisables et ces expériences seraient à reprendre sur de plus grandes quantités. Les circonstances actuelles nous ont empêché de le faire ; nous avons cru bon cependant d'exposer les résultats de ces expériences préliminaires.

En résumé, parmi quatre *Erythrophleum* examinés, c'est l'*E. Couminga* qui s'est montré le plus toxique pour le cobaye ; viennent ensuite l'*E. guineense* et l'*E. ivorensis*, d'activité à peu près analogue, et enfin l'*E. Fordii*.

Pour ce qui est de l'*E. guineense*, dont une étude plus approfondie a été faite, la teneur en alcaloïdes et la toxicité peuvent varier dans d'assez larges limites, suivant les échantillons (influence de l'âge de l'écorce, du lieu de récolte, de la variété botanique ?). L'examen des différents organes a révélé que les graines étaient beaucoup plus actives que les écorces et que les feuilles.

Grâce à une nouvelle méthode d'extraction (appliquée aux écorces et aux graines), on a pu obtenir, avec un assez bon rendement, les substances alcaloïdiques et montrer que, contrairement aux travaux de GALLOIS et HARDY et à ceux d'HARNACK, mais d'accord avec ceux de DALMA, il n'existe pas chez *E. guineense* un alcaloïde unique, l'érythrophléine, d'ailleurs mal définie, mais plusieurs alcaloïdes dont un mode de séparation et quelques caractéristiques ont été indiqués. Bien que possédant une action cardiotonique, ces alcaloïdes ne donnent pas certaines réactions colorées des substances digitamiques (LIEBERMANN, LEGAL, ZIMMERMANN).

En outre, des écorces ont été isolés : une saponine, un tanin catéchique, un phytostérol, et, des graines : une saponine fortement hémolytique et à saveur très sucrée.

RENÉ PARIS.

M. RIGAL.

(Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie
de Paris
et Laboratoire des Matières premières végétales des Pays chauds.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GALLOIS (N.) et HARDY (E.). Recherches chimiques et physiologiques sur l'écorce de mançone. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1876, (3), 24, p. 25.
- [2] HARNACK (E.) et ZABROCKI (R.). Untersuchungen über das Erythrophlein, den wirksamen Bestandtheil der Sassy-Rinde. *Arch. für exp. Pathol. und Pharmak.*, 1882, 15, p. 403.
- [3] HARNACK (E.). Chemisch pharmakologische Untersuchungen über das Erythrophlein. *Arch. der Pharm.*, 1896, 234, p. 561.
- [4] PLANCHON (L.). Recherches sur les *Erythrophleum* et en particulier sur *E. Coumunga*. *Ann. du Musée col. de Marseille*, 1907, 5, p. 161-302.
- [5] LABORDE (M.). Etude chimique de l'écorce d'*Erythrophleum Coumunga*. *Ann. du Musée col. de Marseille*, 1907, 5, p. 305.
- [6] POWER (F. B.) et SALWAY (A. H.). Chemical examination of the bark of *E. guineense*. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1912, 84, p. 337.
- [7] MAPLETHORPE (W.). Examination of the bark of *E. guineense*. *Pharm. Journ.*, 1923, (4), 57, p. 85 et 125.
- [8] DALMA (G.). Nuovi alcaloidi dell'*Erythrophleum guineense*. Nota preliminare. *Ann. Chim. applicata*, 1935, 25, p. 569.
- [9] DALMA (G.). *Bull. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1936, 11, 791, d'après *Chim. et Ind.*, 1938, 39, p. 717.
- [10] DALMA (G.). Communication privée rapportée par CHEN (K. K.); HARGREAVES (C. C.) et WINCHESTER (W. T.).
- [11] SANTI (R.) et ZWEIFEL (B.). Ricerche farmacologiche sul nuovi alcaloidi isolati dall'*Eritrofleo guineense* e da quello del Madagascar. *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1936, 11, p. 758.
- [12] TRABUCCHI (E.). *Atti. Soc. med. chir. Padova*, 1936, 14, p. 531 d'après *Chim. et Ind.*, 1937, 38, p. 1142.
- [13] CHEN (K. K.), LUNG CHEN (A.) et ANDERSON (R. C.). The potency of eleven cardiac principles from plants. *Journ. of amer. pharm. Assoc.*, 1936, 25, p. 579.
- [14] CHEN (K. K.), HARGREAVES (C. C.) et WINCHESTER (W. T.). The potency of *Erythrophleum* alkaloids. *Journ. of amer. pharm. Assoc.*, 1938, 27, p. 9 et p. 307.

Le dosage des corps cétoniques dans le muscle (*).

Acidose et *cétose* sont, pour beaucoup, devenues synonymes et nous avons eu, récemment encore, la surprise de lire dans un nouveau *Traité d'analyse du sang* que le dosage des corps cétoniques était abandonné de plus en plus, en faveur du dosage de la réserve alcaline ! Encore faudrait-il démontrer que ces deux déterminations ont une même signification ; or nous avons pu constater qu'il existe, notamment chez les femmes enceintes, de notables acidoses sans *cétose* appréciable.

Cétonémie, *lactacidémie* et *chlorémie* constituent de précieux témoins du métabolisme des lipides, des glucides et des protides, dont on aurait tort de nier l'importance. Leur détermination peut marcher de pair avec celle de la réserve alcaline, car elle permet

(*) Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris, le 7 février 1940.

une meilleure connaissance du terrain organique dans ses rapports avec les déséquilibres alimentaires, nutritifs ou humoraux (1).

En raison de ses applications pratiques immédiates, le dosage de la chlorémie plasmatique et globulaire connaît actuellement une grande vogue ; nous avons personnellement insisté sur la signification de ses modifications post-opératoires (2). Les déterminations de la lactacidémie et de la cétonémie ne sont pas plus compliquées ; il n'est que de vouloir les faire entrer dans la pratique.

Ajoutons qu'en physiologie, il y a intérêt à pousser plus loin ces recherches et qu'il est souvent utile de doser les mêmes corps dans les muscles et les tissus. Les dosages de chlore, pratiqués systématiquement sur les tissus traumatisés, nous ont ménagé quelques surprises (3) et nous avons constaté, par ailleurs, dans certains troubles du métabolisme glucidique, que l'élévation du taux d'acide lactique précède de plusieurs jours les manifestations sanguines de l'acidose qu'elle traduit (4). Nous avons pensé que l'analyste trouverait avantageux de pouvoir effectuer dans les mêmes conditions le dosage des corps cétoniques dans les tissus. Mais, dès le début de nos recherches, nous avons dû nous rendre compte que le problème n'était pas aussi simple qu'il pouvait paraître.

*
* *

Tout de suite, il nous est apparu que la difficulté résiderait dans le *procédé d'extraction et de défécation*. Nous avons fait porter l'ensemble de nos déterminations sur le muscle, persuadé qu'une fois le problème résolu, il ne saurait y avoir de véritable difficulté pour les autres tissus.

Déjà, avec CAREL, nous avons eu l'occasion de doser les corps cétoniques dans le sang, spécialement chez des sujets absorbant différents lipides (5). Très brièvement, nous rappellerons le procédé mis en œuvre. La défécation était assurée simplement, selon la technique de FOLIN-WU, par addition au sang légèrement oxalaté (pour le rendre incoagulable), de 7 volumes d'eau distillée, de 1 volume

1. R. LECOQ. *Déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux*, 2^e édition, Paris, 1939.

2. R. LECOQ. Sur les variations de la chlorémie post-opératoire. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, (8), 29, p. 118.

3. R. LECOQ et A. MEUNIER. La fixation du chlore dans les tissus traumatisés est-elle constante ? *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 124, p. 38.

4. R. LECOQ et R. DUFFAU. Influence du déséquilibre alimentaire aigu d'origine glucidique sur la composition du muscle de pigeon. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, 204, p. 449.

5. R. LECOQ et R. CAREL. L'huile de ricin, productrice de déséquilibre alimentaire, agit-elle par simple action physique sur le tube digestif ou passe-t-elle dans l'organisme pour y être comburée, au même titre que les autres lipides ? *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, 43, p. 37.

de solution de tungstate de sodium à 10 % et de 1 volume d'acide sulfurique 2/3 N. La liqueur filtrée représente le sang initial dilué au 1/10. On prélève alors 20 cm³ du filtrat sur lesquels on dose, selon la méthode d'ENGFELDT (6), d'abord le *bloc acétone*, constitué par l'acétone préformée et l'acétone résultant de la décarboxylation de l'acide acétylacétique, puis l'acide β -hydroxybutyrique.

Il nous a semblé que cette technique ou une variante proche pourraient être adaptées au dosage des corps cétoniques dans le muscle. Toutefois, comme la défécation n'apparaissait pas aussi facile que sur le sang, nous avons mis en concurrence deux autres modes de précipitation des protéines utilisant, l'un, l'acide trichloracétique à 20 %, et l'autre, le nitrate mercurique à 40 %, tous deux étant utilisés respectivement pour le dosage du glutathion et le dosage de l'acide lactique dans les tissus.

Chaque fois, 10 gr. de muscle de lapin, dilacérés au mortier, furent donc traités de l'une ou l'autre manière et les dosages furent ensuite pratiqués sur les liqueurs convenablement ajustées et filtrées.

Pour s'assurer de la bonne marche des opérations, dans une seconde série d'expériences, 2 cm³ d'une solution aqueuse d'acétone contenant 1 milligr., 5 de ce corps furent ajoutés aux 10 gr. de muscle (élevant par conséquent la proportion d'acétone de 15 milligr. %). De nouveaux dosages furent alors pratiqués.

Enfin, dans une dernière série, l'addition de l'acétone fut faite non plus directement au muscle, mais à l'extractum préalablement filtré.

Les résultats ainsi trouvés, exprimés en milligrammes pour 100, furent les suivants (7) :

		BLOC acétone	ACIDE β -hydroxybutyrique
I.	Défécation au nitrate mercurique . . .	0,9	57,2
II.	Défécation au tungstate de soude . . .	3,5	58,2
III.	Défécation à l'acide trichloracétique . .	6,3	45,5
I.	Avec addition au muscle de 15 milligr. pour 100 d'acétone	0,6	64,2
II.		9,8	63,0
III.		16,1	43,5
I.	Avec addition à l'extractum de 15 milligr. pour 100 d'acétone	15,3	64,6
II.		19,8	60,1
III.		21,5	46,2

Il ressort très nettement que, dans tous les cas, l'acétone ajoutée au muscle se trouve plus ou moins adsorbée. Dans ces conditions, nous avons essayé de pratiquer la défécation non plus sur le muscle,

6. N. O. ENGFELDT. *Beiträge zur Kenntniss der Biochemie der Acetonkörper*. Lund, 1920.

7. Notons que les défécations I et II furent effectuées sur un lapin et les défécations III sur un autre animal.

mais sur le produit de l'épuisement du muscle par de l'eau distillée, d'une part, et par 20 cm³ d'une solution de chlorure de sodium à 20 %, d'autre part, les eaux de lavages étant réunies. La défécation fut ensuite effectuée avec l'acide trichloracétique qui, jusqu'ici, paraissait donner les meilleurs résultats. Dans une deuxième série d'essais, le muscle fut arrosé comme précédemment d'une même quantité de la solution d'acétone.

Voici les résultats qui furent obtenus en partant de muscles de rats blancs :

a) *Traitement par l'eau distillée.*

	BLOC acétone	ACIDE β-hydroxybutyrique
1 ^{er} échantillon de muscle.	3,4	23,1
2 ^e échantillon de muscle.	2,9	27,9
1 ^{er} échantillon } avec addition au muscle de {	9,9	22,8
2 ^e échantillon } 15 milligr. d'acétone pour 100. {	8,5	28,3

b) *Traitement par la solution de ClNa.*

	BLOC acétone	ACIDE β-hydroxybutyrique
3 ^e échantillon de muscle.	2,5	46,2
4 ^e échantillon de muscle.	1,7	35,3
3 ^e échantillon } avec addition au muscle de {	9,7	52,7
4 ^e échantillon } 15 milligr. d'acétone pour 100. {	7,7	34,6

En présence de ces chiffres, pour mieux libérer l'acétone, nous avons tenté de pénétrer plus intimement le muscle en amorçant la digestion des albuminoïdes par la pepsine en milieu chlorhydrique. Du muscle de lapin (10 gr.), broyé au mortier avec un peu de sable lavé et 60 cm³ d'eau, fut alors entraîné dans une fiole à bouchage mécanique automatique, dans laquelle on ajouta 4 cm³ 3 de ClH normal et 5 cm³ d'une solution aqueuse de pepsine à 1 %. Ces fioles furent alors maintenues au bain-marie à + 50° pendant des temps variables et les liqueurs déféquées comme à l'ordinaire avec l'acide trichloracétique. Le muscle étant chaque fois additionné d'acétone, il fut trouvé :

	BLOC acétone	ACIDE β-hydroxybutyrique
Après 1 heure.	9,7	70,0
Après 2 heures.	26,8	71,0
Après 3 heures.	10,4	74,0
Après 5 heures.	12,9	73,5

La désintégration des albuminoïdes intervenant d'une manière très nette, nous avons essayé des quantités de pepsine variées pour une même durée de traitement au bain-marie à + 50°, soit une heure. Il s'agissait, là encore, de muscle de lapin additionné d'acétone :

			BLOC acétone
Avec 10 cm ³ de solution de pepsine à 1 ‰			10,4
Avec 15 cm ³ — — — — —	à 1 ‰		14,8
Avec 20 cm ³ — — — — —	à 1 ‰		15,0
Avec 10 cm ³ — — — — —	à 3 ‰		16,0

Notons que les irrégularités parfois assez importantes s'observaient entre différents dosages pratiqués sur le même muscle et apparemment dans les mêmes conditions. Le temps d'attaque trop limité paraissant en être la cause, nous avons finalement adopté une durée de deux heures et ajouté 10 cm³ d'une solution de pepsine à 2 ‰. Les chiffres ainsi obtenus furent assez exacts et suffisamment constants. Voici d'ailleurs les résultats de quatre nouveaux essais pratiqués dans ces conditions.

	BLOC acétone	ACIDE β-hydroxybutyrique
Muscle sans acétone.	13,9	90,3
Muscle additionné d'acétone.	28,9	88,1
Muscle — — — — —	27,6	93,4
Muscle — — — — —	29,7	87,8

La même méthode fut, par la suite, appliquée aux muscles des pigeons et aux différents organes d'un même lapin ; elle nous est apparue comme très générale et très facile à conduire.

*
* *

Nous en donnons donc ci-après le détail :

Prélèvement. — L'animal est préalablement tué par décapitation (s'il est de petite taille) ou par section des carotides (s'il est de taille plus grande) ; s'il y a lieu, le sang est recueilli à part pour analyse. Ensuite, on dépouille l'animal ou plume l'oiseau ; de toute manière, on débarrasse aussi complètement que possible le muscle des débris d'aponévrose. Sectionné rapidement, ce muscle est mis à la glacière dans une boîte de PETRI, où il durcit très vite, ce qui permet ultérieurement de le couper avec des ciseaux en menus fragments.

Défécation. — 10 gr. de ces fragments, constituant un échantillon moyen du muscle, sont alors pulpés dans un mortier avec un peu de sable de mer ou de Fontainebleau lavé et de l'eau distillée jusqu'à concurrence de 60 cm³ (eau de lavage comprise). Le muscle, le sable et l'eau sont entraînés dans un flacon de 150 cm³ environ pourvu d'une fermeture mécanique automatique. On ajoute ensuite 4 cm³ 3 d'acide chlorhydrique normal et 10 cm³ d'une solution aqueuse de pepsine à 2 ‰. Après l'avoir bien bouché, on plonge ce flacon dans un bain-marie à niveau d'eau constant et maintenu à la température de + 50° ; on l'y maintient deux heures, en agitant fréquemment.

La désintégration du muscle est alors suffisante ; on laisse refroidir et on verse dans une fiole jaugée de 100 cm³ en rinçant avec de l'eau distillée (le sable de mer reste ainsi dans la bouteille), puis on ajoute 20 cm³ d'acide trichloracétique à 20 % et on ajuste à 100 cm³ ; après agitation, on filtre.

Distillation. — La distillation des corps cétoniques s'effectuera au moyen d'un appareil composé d'un ballon plongeant dans un bain-marie bouillant, muni d'un entonnoir et relié par un réfrigérant à deux flacons récepteurs, ensemble au travers duquel un appel d'air (allant du ballon vers les récepteurs) sera réalisé au moyen d'une trompe à eau. A l'opposé, un barboteur de BOREUX, dans lequel on mettra une petite quantité de bichromate sulfurique (*voir plus loin*), pourra avec avantage débarrasser l'air, venant dans le ballon, de ses impuretés nuisibles. On introduit dans chacun des récepteurs 3 à 4 cm³ de solution d'iode N/100 (en rapport avec les quantités d'acétone que l'on doit titrer) et 2 cm³ d'une solution à 33 % de soude l'alcool en bâton. Les connexions étant établies, on verse par l'entonnoir 20 cm³ du filtrat dans le ballon et on règle la trompe à vide de manière que l'air aspiré dans l'appareil passe dans les flacons bulle à bulle ; on continue la distillation pendant vingt-cinq minutes.

On laisse ensuite refroidir quinze minutes et pendant ce temps on dispose deux nouveaux récepteurs contenant les mêmes quantités de réactifs. Puis, les connexions et le chauffage rétablis, en vue de transformer l'acide β -hydroxybutyrique en acétone, on introduit dans le ballon 10 cm³ de solution de bichromate sulfurique préparée avec :

Bichromate de potassium	2
Acide sulfurique pur	20
Eau distillée	Q. S. 100 cm ³

La distillation se poursuit vingt-cinq minutes comme précédemment.

Dosages. — Les liquides des deux premiers récepteurs correspondant au *bloc acétone* (acétone + acide acétylacétique) sont réunis ; il en est de même des liquides des deux derniers récepteurs correspondant à l'*acide β -hydroxybutyrique*. Au cours des deux précédentes opérations, les corps cétoniques qui ont distillé se sont combinés avec l'iode des flacons récepteurs pour former de l'iodoforme ; on dose donc l'iode non combiné, celui-ci étant libéré préalablement par addition d'acide sulfurique à 20 % jusqu'à apparition d'une teinte brune, plus un excès de 2 cm³. On ajoute dans le mélange quelques gouttes d'empois d'amidon, puis on verse, au moyen d'une microburette, une solution centinormale d'hyposulfite de sodium jusqu'à disparition de la teinte bleue. Soit N et N' les quantités d'hyposulfite utilisées.

Calculs. — On sait que, dans cette méthode, 1 cm³ d'iode N/100 = 0,102 milligr. d'acétone et 0,25 milligr. d'acide β -hydroxybutyrique (*).

Si dans chaque récepteur on a mis préalablement 3 cm³ de solution d'iode N/100 et si N = 4 cm³, 91 et N' = 1,92, la prise d'essai correspondant à 2 gr. de muscle et le résultat devant être exprimé en milligrammes d'acétone ou d'acide β -hydroxybutyrique pour 100, on aura :

$$\text{Bloc acétone} = \frac{(6 - 4,91) \times 0,1024 \times 100}{2} = 5 \text{ milligr. } 5 \%$$

et

$$\text{Acide } \beta\text{-hydroxybutyrique} = \frac{(6 - 1,92) \times 0,25 \times 100}{2} = 51 \text{ milligr. } 0 \%$$

Résultats. — Pour illustrer la méthode, nous l'avons appliquée au muscle de lapin avec la défécation trichloracétique habituelle et, concurremment, avec la défécation tungstique comportant l'addition de 10 cm³ de tungstate de sodium à 10 % et de 10 cm³ d'acide sulfurique 2/3 N. Trois échantillons furent ainsi préparés sans addition d'acétone et trois autres avec addition de 15 milligr. d'acétone pour 100 de muscle. Par ailleurs, le sang du lapin fut déféqué des deux manières. Les résultats trouvés sont groupés dans le tableau ci-dessous :

	BLOC acétone	ACIDE β -hydroxybutyrique
Sang (défécation trichloracétique)	4,9	19,0
Sang (— tungstique)	4,6	21,8
Muscle (défécation trichloracétique)	5,1	68,8
Muscle (— —)	5,4	70,1
Muscle (— —)	5,7	70,6
Muscle + acétone (défécation trichloracétique).	19,3	70,6
Muscle + acétone (— —)	20,0	68,2
Muscle + acétone (— —)	18,2	72,2
Muscle (défécation tungstique)	3,5	73,1
Muscle (— —)	4,1	71,5
Muscle (— —)	4,1	71,1
Muscle + acétone (défécation tungstique).	19,9	72,9
Muscle + acétone (— —)	18,4	68,5
Muscle + acétone (— —)	18,4	68,5

Les deux procédés de défécation donnent, en définitive, des chiffres assez voisins. Nous appuyant cependant sur nos premières constatations, sans répudier la défécation tungstique, nous continuons à donner la préférence à la défécation trichloracétique.

8. Pour la critique et les détails de la méthode d'ENGELBT, on consultera utilement la *Thèse Doct. Pharm.* de René CAREL : *Obésité, antéhypophyse et métabolisme des lipides*, Paris, 1936.

CONCLUSIONS.

Le dosage des corps cétoniques (acétone + acide acétylacétique et acide β -hydroxybutyrique) dans le muscle et dans les tissus n'est pas aussi simple qu'on pourrait l'imaginer, les tissus organiques libérant malaisément l'acétone qu'ils renferment et adsorbant plus ou moins l'acétone ajoutée.

Il convient donc de libérer préalablement les corps cétoniques de leur support organique par un début de digestion pepsique en milieu chlorhydrique. Une simple défécation trichloracétique permet ensuite d'appliquer la méthode d'ENGELBT et d'obtenir des résultats d'une exactitude satisfaisante.

Raoul LECOQ.

(Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye.)

VARIÉTÉS

Introduction et culture des Quinquinas au Congo belge et spécialement au Kivu (¹).

Depuis une vingtaine d'années, la Belgique intensifie ses efforts pour acclimater les arbres à quinquina. Au cours de la période de 1890 à 1920, surtout depuis 1901, les nombreux essais d'introduction tentés dans des régions présentant, du Mayumbe au Kivu, une extrême diversité de conditions de sol, d'altitude et de climat, n'ont donné que des résultats médiocres. Peu à peu, le choix de terrains se fit plus méthodique et l'on reconnut que seules les zones d'altitude du Katanga et du Kivu pouvaient convenir à cette culture délicate.

Les premiers essais satisfaisants datent de 1925 qui, repris en 1926, ont pris une notable extension dès 1929 à la Station expérimentale de Tshibinda-Mulungu avec des pieds en provenance du Jardin colonial de Laeken, près Bruxelles, et de semences obtenues des Indes Néerlandaises grâce à l'intervention du duc de Brabant, issues d'arbres sélectionnés de Java (*Cinchona Ledgeriana*).

1. D'après René THOMAS, *Bruxelles-Médical*, 1939, nos 42 et 43 (15 pages et 7 fotogr.).

Divers groupes industriels belges se sont également, à cette époque, intéressés à cette culture et notamment l'*Union chimique belge* qui, avec la filiale du *Comité national du Kivu*, forma le *Syndicat pour l'étude des Quinquinas au Kivu* (Synquinak).

Les plantations ont été faites d'abord en haute altitude, de 1.950 à 2.100 m. ; à la station expérimentale, on descendit à 1.600 m. où l'on put obtenir plus hâtivement des semences, à Kalonge principalement. Poursuivies parallèlement, les plantations de la station officielle et celles de la « Synquinak » vont passer de la culture en petites parcelles au stade semi-industriel sur des surfaces plus étendues ; de plus, cette firme s'efforce de comparer les cultures obtenues avec celles d'autres espèces, *C. succirubra*, *C. officinalis*, en associant à ces efforts la culture du théier et du caféier.

Des expériences en cours, multipliées sur le plan industriel par l'*Union chimique belge*, il ne faut attendre de résultats appréciables pour l'extraction de la quinine que vers 1942.

M. R. THOMAS, conseiller technique de l'*Union chimique*, fait dans sa note un exposé critique des exigences des *Cinchona* au Congo belge, et ce travail, que la compétence de l'auteur, ingénieur agronome et forestier, directeur honoraire d'Afrique rend particulièrement intéressant, doit retenir l'attention du gouvernement général de l'Afrique Occidentale Française et du haut-commissaire du Cameroun, où nous faisons à notre tour de louables efforts pour tenter l'introduction des arbres à quinquina.

Ce n'est plus à Java que l'on doit envoyer nos agronomes dûment choisis, mais au Kivu pour tâcher de bénéficier des données acquises par nos voisins. Sauf au Cameroun, notre domaine africain de l'Ouest ne paraît guère propice à cette culture, faute de terre et d'altitude convenables, mais il ne faut pas conclure hâtivement, l'œuvre de quininisation des indigènes vaut qu'on fasse tout l'effort nécessaire.

Java a bénéficié d'un travail méthodique de trois quarts de siècle et le Congo belge a commencé depuis une quarantaine d'années. Le Dr YERSIN, en Indochine, a obtenu en moins de vingt ans des résultats encourageants ; persévérons en Afrique Occidentale où nous en sommes encore à la période des essais.

EM. PERROT.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Le Doyen PASTUREAU (Pierre-Germain-Joseph),

(1874-1939)

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Le doyen PASTUREAU est né le 11 juillet 1874 à Monségur (Gironde). Fils de médecin dont l'existence fut toute de dévouement, il reçoit non seulement une instruction solide, mais une éducation morale exemplaire dont il devait donner les preuves durant toute son existence.

Il acquiert tout d'abord le grade de licencié ès sciences physiques à la Faculté des Sciences de Bordeaux en 1894, fait son stage et poursuit ses études pharmaceutiques tout en occupant pendant ses trois années de scolarité le poste de préparateur de chimie à la Faculté des Sciences. En 1896, il passe brillamment le concours d'élève du Corps de Santé militaire. Pharmacien de 1^{re} classe en 1899, il entre à l'Ecole d'Application du Val-de-Grâce. A sa sortie en 1900, pharmacien aide-major, il s'intéresse aux recherches scientifiques, et choisit lui-même son sujet de thèse de chimie organique.

Encouragé dans cette voie par JUNGFLISCH, professeur de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, puis par GAILLON, professeur de chimie organique de la Faculté des Sciences de Bordeaux, il soutint dans cette ville, en 1910, sa thèse de doctorat ès sciences physiques intitulée : *Recherches sur l'oxydation de quelques acétones par l'eau oxygénée en milieu acide*.

Pharmacien militaire distingué, il est chargé d'une conférence de chimie biologique à l'Ecole du Service de Santé militaire de Lyon en 1901, puis il est désigné, de 1904 à 1910, comme professeur-adjoint à l'Ecole militaire de Saint-Cyr où il enseigne aux futurs officiers, l'hygiène et la science des aliments désignée aujourd'hui sous le nom de bromatologie. Il dirige en même temps le laboratoire de l'Ecole.

Entre temps, il fait, comme presque tous les pharmaciens militaires, deux séjours en Algérie, le premier aux hôpitaux de la division de Constantine (1901-1904), le deuxième aux hôpitaux de la division d'Alger (1909-1912).

La pratique de l'enseignement, les bons résultats obtenus



PASTUREAU (PIERRE-GERMAIN-JOSEPH)
(1874-1939)

l'engageant à subir le concours d'agrégation du Val-de-Grâce. Il franchit brillamment cette étape difficile en 1912.

Professeur agrégé du Val-de-Grâce, il enseigne la toxicologie et la chimie analytique pendant les années 1913-1914, lorsque la guerre l'oblige à suspendre cette fonction.

Pharmacien d'un hôpital d'évacuation du 11^e Corps d'armée, auquel la bataille de la Marne, en 1914, donne l'occasion de fonctionner très activement, il passe, au 1^{er} décembre, au Laboratoire central des armées où on fait largement appel à ses connaissances techniques en le chargeant de missions relatives à l'épuration des eaux et à d'autres problèmes d'hygiène ou d'épidémiologie. Chef de la section de Chimie du Laboratoire de la 2^e Armée en 1918, il a encore à résoudre des problèmes du même genre. Le 20 janvier 1919, il est chargé du cours magistral de pharmacie chimique de la Faculté de Pharmacie de Nancy et assure en même temps avec quatre galons les fonctions de pharmacien-chef de l'hôpital militaire Sédillot.

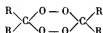
Sa carrière militaire lui valut d'être chevalier de la Légion d'honneur en janvier 1916, puis d'être promu officier du même ordre en février 1928 ; cette décoration venant s'ajouter à celle d'officier de l'Instruction publique et à celle de commandeur de l'Ordre de Saint-Sava (Serbie).

Titulaire de la chaire de Pharmacie chimique en 1920, il se consacre dès lors uniquement à l'enseignement et à la recherche.

La plupart de ses travaux de chimie organique sont la suite logique de sa thèse de docteur ès sciences.

Divers auteurs (WOLFFENSTEIN, BAEYER et WILLIGER) avaient montré que le mélange d'eau oxygénée ou de persulfate alcalin et d'acide sulfurique (réactif de CARO) agissant sur certaines cétones donnaient des peroxydes de cétone.

PASTUREAU en reprenant cette réaction, incomplètement étudiée, constate que les acétones saturées de la série grasse donnent un peroxyde d'acétone de la forme

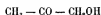


qui résulte de la soudure de deux molécules d'acétone au niveau des fonctions cétones par l'intermédiaire des atomes d'oxygène. Le peroxyde se sépare à l'état cristallin ou à l'état d'huile insoluble que l'on peut isoler. PASTUREAU a obtenu ainsi les peroxydes de la diméthylcétone, de la méthyléthylcétone, de la diéthylcétone et de la méthylpropylcétone.

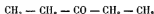
Cette formation du peroxyde d'acétone est toujours accompagnée

de celle d'un alcool cétonique qui reste en solution dans le mélange et qui provient de l'oxydation de l'un des atomes de la chaîne de l'acétone. Cette oxydation se traduit par la fixation d'un atome d'oxygène sous forme d'oxhydryle donnant une fonction alcool primaire dans le cas de l'acétone ordinaire et alcool secondaire dans le cas des homologues.

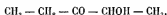
Le peroxyde d'acétone ordinaire est ainsi accompagné d'acétol



et celui de la diéthylcétone



du méthylpropionylcarbinol



L'action oxydante du réactif de CARO



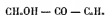
sur les cétones saturées de la série grasse est limitée par la réaction inverse. L'acide sulfurique, à un certain degré de concentration, décompose les peroxydes de cétones en cétone et acide de CARO de telle sorte que, à un moment donné, il y a équilibre entre les deux réactions.

3 mol. de cétone + 3 mol. ac. de CARO \rightarrow Perox. de cétone + alc. cétonique + $3\text{SO}_3\text{H}_2$.

L'acétophénone



dont le carbonyle est contigu à un noyau aromatique donne un alcool cétonique l'oxyacétophénone



et finalement de l'acide benzoïque sans formation de peroxyde.

Dans l'action du réactif de CARO sur les dicétones, PASTUREAU montre que dans certains cas seulement on obtient des peroxydes de cétones très polymérisés.

Les peroxydes de cétones saturées sont des corps explosifs très difficiles à manier. Le peroxyde d'acétone ordinaire est cristallisé, ceux des autres acétones sont liquides. En faisant agir différents réactifs, PASTUREAU démontre la constitution du peroxyde et signale

des produits intéressants nouveaux, tels que la méthyléthylcétone tétrabromée :

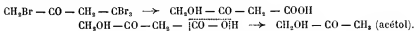


et la méthylpropylcétone tétrabromée :



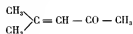
obtenus par l'action du brome sur les peroxydes.

La méthyléthylcétone tétrabromée, traitée par le carbonate de potassium donne transitoirement un autre alcool acide β cétonique qui se transforme en acétol par perte de CO_2 .

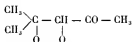


Dans le cas de l'oxyde de mésityle, cétone à double liaison entre deux atomes contigus, le réactif de CARO fournit un peroxyde cristallisé, de constitution spéciale, qui avait été considéré par WOLFFENSTEIN comme un dimère du glycol de l'oxyde de mésityle.

Avec son élève, M. LAUNAY, PASTUREAU montre qu'il s'agit bien d'un peroxyde



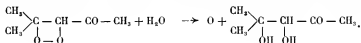
Oxyde de mésityle.



Peroxyde correspondant.

qui déplace l'iode de l'iodure de potassium en présence d'acide sulfurique dilué suivant une réaction quantitative.

L'acide sulfurique dilué hydrolyse le peroxyde en donnant le glycol cétonique de l'oxyde de mésityle avec dégagement d'oxygène.



Signalons en outre parmi ses divers travaux l'action de l'eau oxygénée avec les sels ferreux comme catalyseur d'oxydation. Ce mélange qui réagit mal sur les cétones, oxyde très bien les alcools polyatomiques. Avec la glycérine, on obtient de l'aldéhyde formique, de l'acide formique et une petite quantité de dioxycétone.

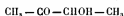
Avec la phénylhydrazine, PASTUREAU obtint des sels doubles de phénylhydrazine et de certains métaux : sulfite de zinc phénylhydrazinique, sulfite de manganèse phénylhydrazinique, bisulfite de sodium phénylhydrazinique, chlorure et nitrate de bismuth phénylhydraziniques.

Dans son laboratoire de pharmacie chimique, il initie un grand nombre d'élèves à la recherche scientifique. En partant de diverses

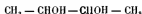
matières premières et notamment de l'oxyde de mésityle, avec la collaboration de MM. BERNARD, BRUANT, RAVIER, BADER, M^{lle} ZAMENOF, de M^{lle} VEILER, il arrive à un ensemble de magnifiques travaux conduisant à des synthèses de glycérides plus ou moins substitués, à des glycols et à de curieux éthers boriques de polyalcools.

Parmi les travaux exécutés encore sous sa direction, citons la thèse de PRONER sur le dosage des composés halogénés en chimie organique, la thèse de pharmacien supérieur de M. JOYEUX, *Recherches sur l'action des composés organomagnésiens sur quelques oxydes d'éthylène à fonction complexe*; celle de M^{lle} COUAILLIER, *Recherches sur quelques composés organiques à fonction éthylénique* d'un grand intérêt pharmaceutique aboutissant à la synthèse de médicaments sympathicomimétiques analogues à l'éphédrine synthétique et à des éthers benzoïques et cinnamiques, médicaments anesthésiques locaux du plus haut intérêt. Enfin, les thèses surtout bibliographiques de M. HUGON sur l'éphédrine au point de vue pharmaceutique et chimique, et celle de M^{me} JOYEUX sur la lobéline.

Chargé d'un cours complémentaire de chimie biologique, le doyen PASTUREAU a également à son actif des travaux de chimie biologique. C'est à lui que l'on doit d'avoir signalé la présence du méthylacétol dans le vinaigre de fermentation. Le méthylacétol



provient de l'oxydation du butylglycol



dans les vinaigres d'origine biochimique, passe à la distillation, réduit la liqueur de Fehling, donne avec la phénylhydrazine l'osazone du biacétyle, etc. La dioxyacétone qui se forme, comme l'a montré M. Gabriel BERTRAND, dans l'action des bactéries oxydantes sur la glycérine n'est pas entraînable par la vapeur d'eau et ne peut être confondue avec le méthylacétol comme substance réductrice.

En décelant le méthylacétol, on a un moyen de distinguer le vinaigre de fermentation du vinaigre d'alcool obtenu par dissolution de l'acide acétique.

Sous sa direction, M^{lle} DETOUILLOU a étudié quelques méthodes de dosage de l'urée.

Membre du Conseil de l'Université de 1921 à 1931, assesseur du Doyen jusqu'en 1931, il avait acquis une connaissance parfaite de nombreux règlements administratifs de l'enseignement supérieur et se trouvait tout à fait désigné pour occuper les fonctions de doyen, mais malheureusement il ne voulut pas concurrencer une autre candidature à cette époque. C'est en 1936, sur l'insistance de ses collègues qu'il consentit à accepter les fonctions de doyen dans des conditions particulièrement difficiles.

Le doyen GILLOT s'était trouvé en présence d'une Faculté désorganisée. Dans son court passage à la direction de la Faculté, il avait déjà mis de l'ordre et fait tout son possible pour réorganiser, non sans mal, l'enseignement. La mort était venue surprendre le doyen GILLOT avant que sa tâche ne fût achevée. Les difficultés auxquelles se heurtait GILLOT furent encore plus nombreuses.

PASTUREAU montrait cependant dans ses fonctions des qualités remarquables et une correction parfaite. La paperasserie dont nous avons l'habitude d'être inondés avait considérablement diminué. Un tri sévère était effectué. Cette manière de faire peut surprendre chez un militaire de carrière, il cherchait ainsi à donner l'exemple, pour nous guérir d'un mal dont souffrent nos diverses administrations.

Entravé continuellement dans l'exercice de ses fonctions, il avait aussi à lutter contre la menace, presque quotidienne, de la fusion de la Faculté de Pharmacie avec la Faculté de Médecine, sous prétexte de l'économie du préciput du doyen (6.000 fr. par an), alors que des millions étaient gaspillés. Ces fonctions de doyen qu'il avait assumées par devoir, si elles lui apportaient une satisfaction d'amour-propre, lui causaient des ennuis tels qu'on peut dire qu'ils ont abrégé son existence. C'est dans l'exercice de ses fonctions, le 19 décembre 1938, qu'il fut terrassé par une syncope qui devait amener son hospitalisation et sa démission de doyen.

Ses élèves n'oublieront pas l'excellent professeur qui exposait, sans notes, avec beaucoup de talent et avec toute la clarté désirable, les questions les plus difficiles de la chimie organique appliquée aux médicaments.

Ses amis n'oublieront pas non plus le compagnon fidèle dont le tempérament méridional expansif l'amenait à « giberner », suivant une expression militaire à laquelle il s'était habitué. Il aimait, en effet, à raconter de nombreuses anecdotes, notamment sur le monde savant ; histoires vraies, la plupart du temps gaies, quelquefois tristes, mais dites d'une façon spirituelle et toujours sans méchanceté.

Son séjour dans l'Est et ses multiples pérégrinations au cours de sa carrière ne lui faisaient pas oublier son pays natal, sa propriété de Monséur, où il aimait à passer ses vacances entouré de l'affection de son neveu, M. BONIFAIT, et de sa famille qui ont pu assister à ses derniers moments le 5 décembre 1939.

R. DOURIS,

Professeur de Toxicologie

à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

PERROT (E.). **Où en est l'Afrique Occidentale Française?** *Mission en Côte-d'Ivoire, Haute-Guinée, Soudan, Sénégal*. Préface de M. le Gouverneur général CARDE (Un vol. grand in-8°, viii-458 pages, avec 104 dessins, cartes, graphiques ou photographies et 2 cartes hors-texte). Prix : 100 francs, LAROSE, édit., Paris, 1939. — Quatre voyages, en 1914, 1920, 1927, 1937, en diverses régions africaines ont donné à M. le professeur PERROT, une autorité incontestable sur toutes les questions touchant à la mise en œuvre de notre empire colonial. Il a visité successivement : Congo et Côte d'Ivoire, — Soudan anglo-égyptien, — Sahara, Soudan nigérien, Haute-Volta et Guinée, au cours des premiers. Il vient de parcourir la Côte d'Ivoire, la Haute-Guinée, le Soudan, la Casamance et le Sénégal. Ce furent là des voyages féconds : par ce que le Maître y apprit, par ce qu'il y enseigna. Chacun d'entre eux nous valut un rapport utile et enrichit nos connaissances.

C'est le compte rendu de son dernier voyage que M. PERROT vient de faire paraître sous le titre : *Où en est l'Afrique Occidentale Française*. L'ouvrage était attendu avec impatience : les événements actuels en ont quelque peu retardé la publication. A sa lecture, les impatients ne seront pas déçus : l'œuvre est une véritable « somme » de documents, de réflexions et de suggestion. C'est aussi, malgré les critiques occasionnelles, un hommage rendu au travail de nos coloniaux et un acte de foi dans l'avenir de l'A. O. F.

Dans une magistrale préface, M. le Gouverneur général CARDE nous dit l'intérêt de ce volume, tout le profit qu'on en peut tirer. « Son livre qualifie M. le professeur PERROT comme un bâtisseur d'empire », écrit-il, rendant ainsi justice aux beaux efforts que, depuis plus de trente ans, M. PERROT a fournis en faveur du monde colonial français.

La première partie de l'ouvrage est un *Carnet de route*, susceptible d'intéresser toute personne cultivée, même si elle n'est pas initiée aux questions techniques. Le touriste y trouvera d'utiles conseils pour l'organisation pratique d'un voyage au cours duquel il disposera presque toujours, sinon d'excellentes routes (elles ne manquent pas), au moins de pistes très suffisamment entretenues. Nous trouvons là, avec le récit des menus incidents du voyage, la description des paysages et des flores, très variés (de la zone pré-désertique à la forêt tropicale), celle des villages, des plantations, des usines, des chantiers, des marchés, l'histoire des progrès locaux, des échecs et des réussites. Il en ressort une impression d'activité, de vie intense, créatrice de richesse et de mieux-être, tout à fait encourageante, d'un optimisme raisonné et réconfortant.

La deuxième partie est celle des *Notes techniques et économiques* ; celles-ci sont consacrées successivement : à la forêt et aux bois coloniaux, — aux plantes vivrières et aux cultures indigènes, — aux produits de cueillette (kola, gommés, karité, kapok, palmiers) ; — aux plantes de grande culture (cacaoyer, caféier, bananier, arachide, palmier à huile, cotonnier et sisal), — au quinquina, — aux drogues médicinales ou toxiques, — aux

plantes ichthyotoxiques et insecticides. On sait assez quelle part active M. PERROT a prise à l'étude de beaucoup de ces produits au laboratoire, la contribution personnelle qu'il a apportée à la connaissance de certaines d'entre elles, son rôle dans l'introduction ou le développement de quelques cultures (cacao, quinquina, etc.) pour être assuré de l'intérêt que présentent tous ces chapitres. Aucune des diverses faces des problèmes posés n'a été négligée : qu'il s'agisse de la pratique culturale ou des considérations d'ordre économique ou même d'ordre social.

Il est, en A. O. F., un problème primordial, pour l'hygiène et pour la mise en valeur du sol : c'est le *problème de l'eau*, particulièrement important pour la région soudanienne et, surtout, pour la région sahélienne. L'auteur, dans la troisième partie de son livre, expose magistralement les données du problème et les réalisations déjà accomplies. Il a visité longuement les travaux d'irrigation de l'Office du Niger; il en rapporte l'histoire, montre les conséquences acquises des progrès accomplis. Cette œuvre de l'aménagement du Niger, écrit-il, est « de celles qui méritent d'être classées parmi les conquêtes les plus belles du génie humain ».

Vient ensuite l'étude de l'*expérimentation agricole*. M. PERROT, comparant la situation actuelle à celle qu'il a connue au cours de ses voyages antérieurs, loue l'effort des stations expérimentales. La machine, charrue ou tracteur, remplace de plus en plus la houe; le rendement cultural a considérablement augmenté; s'il reste beaucoup à faire encore, on peut faire confiance à l'avenir.

Une vingtaine de pages décrivent l'*œuvre médicale*. La France a fait beaucoup pour l'amélioration de la santé des indigènes, malgré leur indifférence et parfois leur mauvaise volonté. C'est à la protection de l'enfance qu'il faut maintenant s'appliquer.

Enfin, revenant sur un sujet qui lui est cher à juste titre, M. PERROT montre une fois de plus, dans la sixième partie de son ouvrage, combien il est nécessaire d'organiser la *recherche scientifique* aux colonies, en liaison étroite avec les établissements scientifiques de la métropole. Il envisage les modalités de cette organisation qui, faute de moyens financiers suffisants, faute de coordination, faute de plan général, n'est pas encore ce qu'elle devrait être.

Dans cette analyse trop sèche, trop sommaire, je ne puis rendre l'impression de vie, de confiance, d'ardeur que dégage la lecture de ce livre. Il s'achève par un chapitre de *Réflexions et suggestions* qui résume ce que fut l'A. O. F., ce qu'elle est, ce qu'elle peut et doit être.

Je dois ajouter que l'ouvrage est abondamment illustré de photographies, de cartes, de diagrammes. Les tables, soigneusement faites, permettent de le consulter commodément et rapidement. Il est indispensable à tous ceux qui, de quelque manière que ce soit, s'intéressent aux problèmes coloniaux.

Il y a deux ans, rendant publiquement à mon prédécesseur l'hommage qui lui était dû, je souhaitais « qu'il puisse nous donner, en quelque livre mûrement pensé, la somme de son expérience ». Ce vœu ne pouvait être mieux exaucé.

M. MASCRÉ.

Exposés annuels de biochimie médicale (2^e série), publiés sous la direction de M. POLONOVSKI. Un vol. in-8°, 268 pages. Prix : 75 francs, MASSON, édit., Paris, 1939. — Le succès justifié remporté par la première série de ces exposés en 1938 se trouvera largement consolidé par ce volume, que, malgré les difficultés de l'heure présente, MM. MASSON ont édité avec leur maîtrise habituelle. Les sujets suivants y sont traités :

Les oxydations biologiques au niveau cellulaire (SZENT-GYÖRGYI). — Des

méthodes physiologiques objectives d'appréciation des états de précarence (BIGWOOD). — Les glucides des centres nerveux (BAUDOUIN). — Constitution chimique des diastases (POLONOVSKI). — Les virus-protéines (SANNIÉ). — L'immuno-chimie (MACHEBEUF). — Le magnésium en biochimie (WOLFF). — Aperçus sur les composés phosphorylés naturels et leur métabolisme (FLEURY). — Les hormones cortico-surrénales (BOULANGER). — Le problème de l'acide urique (FLORENCE). — Le sort des nitrates dans le métabolisme cellulaire spécialement chez les végétaux supérieurs (LEMOIGNE). — Quelques problèmes biologiques généraux posés par l'ossification (ROCHE).

La simple énumération des questions traitées, toutes de première actualité, suffit à montrer l'intérêt de ce volume. La liste des auteurs qui en ont fait la mise au point suffit à en dire toute la valeur. Tous ceux qu'intéresse, et ils sont nombreux, l'évolution de la biochimie liront avec profit cet excellent ouvrage.

M. MASCRÉ.

TERCINET (André). Action de l'hyposulfite double d'argent et de sodium sur quelques alcaloïdes. Thèse Doct. Sc. Univ. Paris, 1939. Un vol. viii-90 pages. Imprim. A. REY, Lyon, 1939. — En traitant par un hyposulfite alcalin certains sels de quinine, cinchonine et cinchonidine, on avait pu jusqu'ici obtenir les hyposulfites de ces alcaloïdes.

Au cours de patientes recherches, M. TERCINET a constaté qu'en partant de l'hyposulfite double d'argent et de sodium ($S_2O_4Ag_2Na_2$), on peut préparer de nouvelles combinaisons alcaloïdiques. Ce sont surtout certaines bases de la série tryptophanique et de la série quinoléique qui présentent, dans ces conditions, le pouvoir de fixer l'acide hyposulfureux. Outre les hyposulfites d'alcaloïdes, l'auteur a obtenu des dérivés voisins, appartenant à un type nouveau : il les dénomme *thiosulfonates*, ou mieux *acides alcaloïdo-thiosulfoniques*, de formule générale $S_2O_4H + (\text{alcaloïde} - H)$. Les corps ainsi réalisés sont les thiosulfonates de strychnine (anhydre), de brucine (à $3H_2O$), d'harminine (anhydre) et de quinine (anhydre) et en outre l'hyposulfite d'anhydroyohimbine, ainsi que quelques hyposulfites doubles de sodium et d'alcaloïde. Avec la quinine et la quinidine, on peut réaliser les combinaisons mixtes du type hyposulfito-thiosulfonate.

Pour chaque corps décrit, le mode de préparation, les propriétés physiques et chimiques, le procédé de titrage et la discussion de la formule sont successivement envisagés. Dans certains cas (émétine), l'auteur a obtenu une combinaison partielle de l'alcaloïde en faisant agir (S_2O_4) Ag_2Na_2 sur la base ; dans d'autres cas (spartéine, morphine, cocaïne) la combinaison partielle se forme mieux avec un sel (sulfate ou chlorhydrate) qu'avec la base libre ; parfois, on obtient seulement un hyposulfite (cinchonine, cinchonidine) identique à celui qui se forme par l'action de l'hyposulfite de sodium respectivement sur le chlorhydrate de cinchonine, ou sur le sulfate de cinchonidine.

Dans deux chapitres spéciaux, M. A. TERCINET se livre à des recherches théoriques sur la formule théorique des thiosulfonates, puis décrit, après avoir utilisé la méthode de la « dose léthale 50 % » sur de nombreuses séries de souris, les recherches faites sur la toxicité du thiosulfonate de strychnine et du dérivé de brucine correspondant : le thiosulfonate de strychnine est aussi toxique que le sulfonate, tandis que pour la brucine, le thiosulfonate accuse une diminution moyenne de toxicité de 24 %. Il semble qu'avec les hyposulfites et les thiosulfonates d'alcaloïdes, le radical sulfuré permettrait d'administrer le médicament sous une forme moins agressive pour le foie, ce qui pourrait constituer un avantage lorsque l'on veut réaliser la thérapeutique par ces alcaloïdes chez des malades au foie déficient.

Ce travail bien ordonné et rédigé, appuyé sur de nombreuses expériences et de nombreux titrages, renferme, on le voit, des aperçus originaux. Il fait grand honneur à son auteur, déjà docteur en pharmacie et adonné de longue date à la pratique du laboratoire.

R. WEITZ.

BÉRANGER (Jeanne). Contribution à l'étude de la lixiviation et application à la teinture d'aconit. Thèse Doct. Pharm. (Univ. Montpellier), 1939. Un vol. 130 pages, 1939. — Élaborée dans le laboratoire de M. le doyen ASTRUC, cette thèse peut être proposée comme modèle à de jeunes pharmaciens désirant postuler, grâce à des recherches de Pharmacie galénique, le diplôme de Doctorat d'Université.

Le sujet traité, assez vaste et déjà abordé par de nombreux auteurs, est exactement défini par le titre même de la thèse. Depuis plus de cent ans, à la suite des BOULLAY, les pharmacologues français, et parmi eux en particulier ceux de l'École montpelliéraine, ainsi qu'à Marseille, DOMERGUE et GIRAULT, à Paris ROBBIQUET, BUIGNET, ADRIAN, GALLOIS, WARIN, BEIDEL, GORIS, etc., ont étudié la lixiviation (ou percolation) et montré les avantages que cette opération présente, le plus souvent, sur la simple macération. Préconisée pour la préparation des teintures de drogues héroïques, par les Conférences internationales de Bruxelles, la lixiviation a encore donné lieu à des travaux importants, ces années dernières, en Suisse (BÜCHI et FEINSTEIN, FREUDWEILER) et aux États-Unis (HUSA et ses collaborateurs).

Dans la première partie de son travail, M^{lle} J. BÉRANGER expose fort clairement l'historique et la technique de la percolation; elle discute successivement les différents points : théorie physique, forme et dimensions de l'appareil, finesse et humidité de la poudre, nature du solvant, humectation et macération préalables, tassement, vitesse d'écoulement, méthodes annexes (repercolation de SQUIBB, diacolation de BREDDIN, évacolation de KESSLER), puis elle envisage l'influence de la température, déjà bien étudiée par ASTRUC, COMBE, CAPILLÉRY et GORIS.

Dans la seconde partie, l'auteur décrit l'application de la lixiviation à la préparation de la teinture d'aconit, ce qui l'amène à relater les variations de formules de cette teinture dans les diverses éditions du Codex et des pharmacopées étrangères, puis à discuter le dosage chimique et le titrage physiologique des préparations d'aconit. Les questions relatives aux procédés de dosage avaient déjà été largement approfondies en France par LABORDE (1876), ECALLE (1901), BORDIER (1922), GORIS et MÉTIN (1925), M^{me} MALMANCHE (1929), ainsi qu'aux États-Unis, en Suisse, etc...

M^{lle} BÉRANGER adopte les modifications proposées par BORDIER et par MÉTIN au procédé de dosage gravimétrique du Codex (par formation des silico-tungstates d'alcaloïdes); elle mesure l'activité réelle grâce à la technique physiologique déterminant la dose minima mortelle pour le cobaye. Comparant la teinture d'aconit, formule 1908, avec celle du Codex de 1937, elle constate que cette dernière diffère par un titre alcoolique plus élevé, une quantité moindre de substances inertes dissoutes, d'où une meilleure conservation, une coloration moins prononcée, une densité moindre (0,832 au lieu de 0,885 à 0,890) un nombre de gouttes plus élevé par gramme (LXI au lieu de LVII). Ayant effectué des extractions à la température ordinaire, puis à 35° et à 50°, grâce à l'appareil du professeur ASTRUC, plongé dans un thermostat, l'auteur a constaté que l'épuisement à chaud permet un meilleur épuisement de la drogue, ainsi qu'une économie de temps appréciable. De plus, dans le cas de l'aconit, si l'alcool à 90° ne dissout pas plus d'alcaloïdes que l'alcool à 70°, ce véhicule retarde l'hydrolyse de l'aconitine. Il semble enfin que, pour certaines drogues, dans le domaine industriel, la

lixiviation à chaud puisse donner des résultats encore plus appréciables. Félicitons sans réserve M^{lle} BÉRANGER d'avoir conduit à bien ces patientes recherches sur un important chapitre de Pharmacie galénique et de Pharmacologie.

R. WEITZ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Sur la teneur du sol en bore. BERTRAND (G.) et SILBERSTEIN (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1453. — Les résultats des auteurs montrent la présence générale du bore dans les terres cultivées; la proportion en est fort petite, étant comprise dans la plupart des cas entre 10 et 30 milligr. par kilogramme de terre fine. Les chiffres les plus bas (7 à 8 milligr.) sont peu nombreux; celui de 50 milligr., jusqu'ici exceptionnel, provient d'un sol de l'Italie, connu par ses émanations de vapeur d'eau chargée d'acide borique.

P. C.

Procédé de détection du chlorure de chlorovinylarsine (lewisite). FROGER (C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 351. — Dans un détecteur à gel de silice, ayant adsorbé des vapeurs de lewisite, on verse quelques gouttes de solution aqueuse de tétr oxyde d'osmium à 1 %; on obtient immédiatement un anneau noir de OsO₄. Cette réaction n'est pas spécifique, mais elle est très sensible.

P. C.

Un photomètre photoélectrique pour les analyses chimiques colorimétriques. A photoelectric photometer for colorimetric chemical analysis. ROSENFELD (M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 179. — Appareil résistant, portatif, pourvu de filtres très sélectifs, permettant des lectures de haute précision sur des échantillons de petit volume.

R. L.

Microméthode de dosage électrophotométrique de la morphine. CAHEN (R.) et FEUER (Henri). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1907. — La réaction apomorphinique de DENIGÈS permet, à l'aide d'un photomètre à écrans colorés (rouge, ou couleur neutre), de doser la morphine pour des quantités variant entre 0 milligr., 20 et 0 milligr., 02. L'erreur maximum observée, dans les meilleures conditions expérimentales est, à ces doses, respectivement de 1 et de 5 %.

P. C.

Les spectres d'absorption des composés formés par l'androstérone et la testostérone dans la réaction au m-dinitrobenzène. The absorption spectra of the compounds formed by androsterone and testosterone in the m-dinitrobenzene reaction. LANGSTROTH (G. O.) et TALBOT (N. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 3, p. 759. — Les composés formés par l'androstérone et la testostérone ont des spectres d'absorption différents qui permettent de faire la détermination des quantités d'androstérone et de testostérone synthétiques dans des solutions alcooliques contenant ces deux hormones.

R. L.

Essai spectrochimique de l'androstérone et de la déhydroisoandrostérone en solutions simples. Spectrochemical assay of androsterone and dehydroisoandrosterone in simple solutions. LANGSTROTH (G. O.), TALBOT (N. B.) et FINEMAN (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 585. — Le dosage de l'androstérone et de la déhydroisoandrostérone synthétiques en solutions alcooliques est fait avec une précision satisfaisante par le procédé spectrochimique accompagné d'une précipitation sélective de la déhydroisoandrostérone par la digitonine.

R. L.

Chimie et Physiologie végétales.

Sur l'assimilation de l'allantoïne par les plantes supérieures. BRUNEL (Arthur) et ECHEVIN (Robert). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1043. — Ce sont surtout les organes en voie de croissance qui renferment l'allantoïne; par dégradation diastasique, il se forme successivement de l'acide allantoïque, de l'urée, puis de l'ammoniaque. Certains bourgeons, comme ceux de châtaignier, de tilleul et aussi le radis ne renferment pas d'allantoïne. Si pourtant on fournit de l'allantoïne à des cultures aseptiques de radis, le rendement des cultures est augmenté de 50 %, avec augmentation de l'azote soluble, des protides, de l'ammoniaque et des acides aminés. La cellule du radis effectue la dégradation de l'allantoïne suivant un catabolisme très différent de celui que les mêmes auteurs ont mis en évidence chez le soja. Le mécanisme de cette transformation par le radis reste jusqu'alors inexpliqué.

P. C.

Présence du *d*-arabitol dans « *Fistulina hepatica* ». FRÈREJACQUE (Marcel). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1123. — La fistuline hépatique contient du *d*-arabitol, dans une proportion d'environ 9 % de son poids sec. Avec l'acide molybdique, cet alcool forme un complexe fortement dextrogyre.

P. C.

Un glucide original chez les Floridées du genre « *Polysiphonia* », le *d*-mannoside α du *l*-glycérate de sodium. COLIN (H.) et AUGER (Jean). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1450.

P. C.

Sur la diffusion du molybdène chez les végétaux. BERTRAND (D.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 2024. — Les parties aériennes des plantes fleuries contiennent de 0,54 milligr. à 4,50 milligr. de molybdène par kilogramme de matière sèche; les Crucifères et les Légumineuses sont particulièrement riches.

P. C.

Sur la formation possible d'esters éthyliques au cours de la stabilisation des végétaux. GORIS (Alb.) et CANAL (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 125. — En traitant, en vue de leur stabilisation, les feuilles de *Paeonia officinalis* L. ou de *Paeonia Moutan* Sims, par immersion dans l'alcool bouillant en présence de carbonate de calcium, il se forme au cours de l'opération du gallate d'éthyle. Ce composé n'existe pas dans la feuille de pivoine; il ne provient pas non plus de l'estérification de l'acide gallique, qui n'est pas présent dans la plante. Le gallate d'éthyle se forme à partir de l'acide provenant de la combinaison des acides gallique et benzoïque.

P. C.

Mycologie. — Bactériologie. — Sérologie.

Caractérisation de la lactoflavine produite par « *Aspergillus niger* » V. Tgh. partiellement carencé en magnésium. LAVOLLAY (Jean) et LABOREY (M^{me} Fr.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 1036. — L'*Aspergillus niger*, exempt de lactoflavine dans un milieu équilibré, réalise la synthèse de ce pigment en cas d'insuffisance de magnésium, révélant ainsi un fonctionnement différent de ses oxydations cellulaires. P. C.

Influence de la colchicine sur le développement de « *Photobacterium phosphoreum* ». ORATON (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 1536. — La colchicine provoque une accélération du développement des bactéries lumineuses, cultivées sur milieu solide ou liquide. P. C.

Sur un antigène sensibilisant extrait du bacille tuberculeux. CHOUKROUN (M^{lle} N.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 1757. — L'huile de paraffine, mise en contact avec des corps bacillaires morts de bacille tuberculeux, puis séparée des bacilles, capte un antigène actif qui précipite l'anticorps du sérum de tuberculeux, et communique aux animaux sains la sensibilité à la tuberculine. P. C.

Sur l'existence, dans les bacilles tuberculeux, d'acides phosphatidiques complexes constitués par de l'acide glycérophosphorique lié par estérification, d'une part à des acides gras, et d'autre part à des polyalcools non azotés. MACHEBŒUF (M.) et FAURE (M^{lle} M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 700. P. C.

La chimie des lipides des bacilles tuberculeux. LVII. Les acides mycoliques de la cire du bacille tuberculeux aviaire. The chemistry of the lipids of tubercle bacilli. LVII. The mycolic acids of the avian tubercle bacillus wax. ANDERSON (R. J.) et CREIGHTON (M. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 129, n° 1, p. 57. — La cire du bacille tuberculeux aviaire renferme les acides mycoliques α et β . Par distillation, ces acides donnent respectivement 25 % d'acide pentacosanoïque et 21 % d'acide tétracosanoïque. R. L.

Présence d'un facteur neutralisant dans la lésion cutanée provoquée par l'inoculation intradermique de virus vaccinal. VIEUCHANGE (Jean) et GALI (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 2031. — On trouve régulièrement un facteur neutralisant dans la lésion cutanée consécutive à l'inoculation intradermique de virus vaccinal; il peut être mis en évidence dès le deuxième jour de l'infection. P. C.

Données nouvelles sur la valeur et la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine tétanique; conséquences théoriques et pratiques. RAMON (G.) et LEMÉTAYER (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 704. — Le dosage de l'antitoxine tétanique chez des chevaux vaccinés montre que le taux de cette substance est, chez 93 % d'entre eux, égal ou supérieur à 1/100 d'unité, atteignant le plus souvent 1/3 d'unité et dépassant même cette quantité; chez aucun des animaux le pouvoir antitoxique ne descend au-dessous de 1/300 d'unité. L'immunité acquise se montre en outre très

stable, puisque, chez les sujets vaccinés depuis huit ou dix ans, elle est sensiblement de même ordre que chez ceux dont la vaccination remonte à deux ou trois années seulement. Or, RAMON et DESCOMBEY ont montré précédemment qu'une immunité correspondant à 1/1.000 d'unité suffit pour que le cheval qui la possède résiste à l'inoculation de spores tétaniques. Des résultats exposés, il résulte que l'antitoxine tétanique est capable de conférer une immunité solide et durable. P. C.

Chimie biologique.

Sur le temps de coagulation du fibrinogène par la thrombase en présence des fluorures alcalins. Inversion de la relation de Quick. CRUT (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 1937. — Contrairement à la relation de QUICK, les fluorures, employés à dose croissante, ne retardent pas la coagulation du fibrinogène par la thrombase, mais l'accélèrent. Dans le sang, les fluorures empêchent la transformation de la prothrombase en thrombase, mais, lorsque celle-ci est effectuée, ils accélèrent la coagulation. P. C.

Sur la constitution et les propriétés des amidons solubles. DUMAZERT (C.) et SANTONI (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 127. — Tous les amidons solubles examinés sont constitués par un même polyholoside, formé par l'association de 20 molécules de glucose unies par des liaisons glucosidiques, et groupées en une chaîne ouverte portant à l'une de ses extrémités une fonction pseudo-aldéhydrique libre. P. C.

Résistance de l'acide ascorbique (vitamine C) à l'action de la chaleur. PIEN (J.) et MEINRATH (H.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 462. — Le chauffage de l'acide ascorbique, dans les conditions de la stérilisation, entraîne sa destruction presque complète en atmosphère d'oxygène; la perte est de l'ordre de 50 % en présence d'air. Par contre, elle n'est que de 5 % à 10 % en atmosphère d'azote ou d'anhydride carbonique. P. C.

Concentration des produits gonadotropes urinaires par la méthode des mousses. COURRIER (R.) et DOGNON (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 242. — Si l'on soumet l'urine de femme enceinte à l'agitation, au moyen de bulles d'azote, les produits gonadotropes se concentrent dans la mousse. P. C.

Mesure de l'activité gonadotrophique des extraits préhypophysaires. CAHEN (R.) et ARDOINT (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 490. — Des trois méthodes employées (détermination du pourcentage de l'œstrus chez des rats hypophysectomisés, mesure de l'accroissement de la crête du coq impubère, augmentation de poids du testicule chez le coq impubère), c'est la troisième qui est la plus précise, mais aussi la plus onéreuse. P. C.

La glycémie chez le cobaye et le lapin sous l'influence du venin de cobra. BERTRAND (G.) et VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 383. — Le venin de cobra renferme une substance qui produit, chez le cobaye et chez le lapin, une hyperglycémie très marquée. P. C.

Etudes sur l'action du calciférol chez les rats ayant subi l'ablation des thyroïdes, des parathyroïdes et des reins. Studies

on the effects of calciferol in the thyroparathyroidectomized-nephrectomized rat. TWEEDY (W. R.), TEMPLETON (R. D.), PATRAS (M. C.), MC JUNKIN (F. A.) et MC NAMARA (E. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 407. — Le calciférol, même donné à fortes doses, n'est actif chez les rats thyroparathyroïdectomisés et néphrectomisés que si les animaux ont reçu aussitôt après l'ablation des thyroïdes et parathyroïdes un régime approprié permettant de conserver un bon équilibre phospho-calcique sanguin et si le traitement par le calciférol a été commencé avant la néphrectomie. R. L.

Sucres-alcools. XX. Comportement du *d*-sorbitol, du styracitol et du *l*-sorbose dans l'organisme animal. Sugar alcohols. XX. The fate of *d*-sorbitol, styracitol, and *l*-sorbose in the animal body. CARR (C. J.) et FORMAN (S. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 425. — Un régime composé de *d*-sorbitol, de styracitol ou de *l*-sorbose et de beurre de cacao permet, chez le rat, la mise en réserve de glycogène dans le foie. Cependant, le styracitol n'augmente ni le quotient respiratoire, ni la glycémie; il semble que cette substance ait besoin d'être préalablement transformée en glycogène pour être assimilée. Aucun des produits essayés ne s'est montré toxique. R. L.

Relation entre les pigments pyrroliques et la synthèse de l'hémoglobine. The relation of pyrrole-containing pigments to hemoglobin synthesis. KOHLER (G. O.), ELVEHJEM (C. A.) et HART (E. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 501. — Des rats présentant de l'anémie de nutrition et recevant une ration optima de fer (sans addition de cuivre) ne parurent tirer aucun avantage de l'administration *per os* et par voie parentérale de chlorophylle, de protoporphyrine et de bilirubine. R. L.

La concentration en magnésium et en calcium ionisés dans le lait. The concentration of ionized magnesium and calcium in milk. NORDBÖ (R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 3, p. 745. — Le lactose se combine avec le calcium et le magnésium pour former des composés non ionisés. Dans les ultrafiltrats la concentration en magnésium ionisé est de 0 milligr. 4 à 0 milligr. 5 μ par litre, la même que dans le sérum sanguin. La concentration en calcium total est de 8 milligr. 5 à 10 milligr. μ par litre et le calcium ionisé égal 20 % du calcium total. R. L.

L'acide pyruvique dans le muscle en travail des rats normaux et déficients en vitamine B₁. Pyruvate in working muscles of normal and vitamin B₁-deficient rats. BOLLMAN (J. L.) et FLOCK (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 565. — Le muscle soumis à un exercice continu produit de l'acide pyruvique en même temps que de l'acide lactique. Dans les trente à soixante premières secondes de contraction musculaire, la valeur de l'acide pyruvique présent au repos est augmentée de quatre à cinq fois. L'augmentation de l'acide lactique est quarante fois plus grande que celle de l'acide pyruvique. La variation du taux de l'acide pyruvique est sensiblement la même chez les rats normaux et les rats carencés en vitamine B₁. R. L.

Etude du métabolisme des minéraux à l'aide des isotopes radioactifs et artificiels. II. Absorption, distribution et excrétion du potassium. Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. II. Absorption, distribution, and excretion of potassium. JOSEPH (M.), COHN (W. E.) et GREENBERG (D. M.). *Journ. of biol.*

Chem., 1939, **128**, n° 3, p. 673. — Des rats de 250 à 300 gr. ayant ingéré du ClK radioactif, l'analyse des tissus montre que le taux de potassium dans le foie est en relation directe avec l'absorption intestinale. L'augmentation dans le tissu rénal est conditionnée par l'apparition dans l'appareil circulatoire, et l'imprégnation musculaire est faible et lente. L'élimination urinaire, également lente, ne dépasse pas 6 à 7 %.

R. L.

Étude du métabolisme des minéraux à l'aide des isotopes radioactifs artificiels. III. Influence de la vitamine D sur le métabolisme du phosphore chez les rachitiques. Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. III. The influence of vitamin D on the phosphorus metabolism of rachitic rats. COHN (W. E.) et GREENBERG (D. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 625. — Une des actions de la vitamine D serait l'accélération du métabolisme du phosphore organique qui serait un facteur important de la minéralisation de l'os. La vitamine agirait en aidant la transformation du phosphore organique en phosphore minéral et le transfert du phosphore du sang à la fraction organique de l'os serait indépendant de la vitamine D.

R. L.

Pharmacodynamie.

Effets « in vivo » de l'ésérine sur le système choline-estérase. MANNING (G. W.), LANG (J.) et HALL (G. E.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1937, **61**, p. 350-363. — Les faibles doses d'ésérine (0 milligr., 0,5 par kilogramme) inhibent la choline-estérase sans apparition d'effets physiologiques. L'excitabilité parasympathique est augmentée par les faibles doses d'ésérine (0 milligr., 0,1 à 0 milligr., 0,5 par kilogramme) parallèlement au degré d'inhibition. L'ésérine ne détermine une réponse parasympathique que lorsque l'activité de la choline-estérase est inhibée à son maximum (0 milligr., 0,5 par kilogramme). L'action pharmacologique a une double nature : d'abord inhibition du système enzymatique avec augmentation des effets parasympathiques, puis action stimulante directe consécutive à une inhibition maxima du système enzymatique.

P. B.

Action de l'acétyl- β -méthylecholine (mécholy) dans les troubles neurogènes de la vessie, et note sur le mécanisme du choc spinal. LEVIN (P. M.). *J. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **62**, p. 449-458. — Étude de l'action du mécholy chez les chats, après lésions des racines sacrées postérieures, de toutes les racines sacrées et de la moelle (soit au niveau lombaire inférieur, soit au niveau thoracique supérieur). Une contraction satisfaisante du muscle détruseur avec évacuation de la vessie se produit seulement quand l'innervation sensitive de la vessie est interrompue ou quand l'animal s'est rétabli après le choc suivant les lésions motrices. Le mécholy ne produit pas de contraction de la vessie pendant la période de choc après lésions neurologiques.

P. B.

Sur le dosage biologique de faibles quantités d'atropine. LÉVY (J.) et MICHEL (Ester). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, p. 12-16. — Dosage basé sur l'antagonisme acétylcholine-atropine sur le duodénum du rat.

P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		Raoul LECOQ. Recherche du processus d'intoxication mis en œuvre dans le déséquilibre lipidique. .	154
M. JAVILLIER. Le magnésium et la croissance des organismes . . .	113	Lucienne BEAUQUESNE et André VIALARD-GOUDOU. Nouvelles recherches sur le principe amer de la liane-quinine (<i>Tinospora crispa</i> Miers, Ménispermacées).	158
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et René HÉNON. Etude du pouvoir anesthésique d'échantillons de chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol de provenances diverses	135	Notice biographique :	
Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER et Louis FOURAULT. Au sujet d'une méthode de mesure des anesthésies produites sur la peau de grenouille.	140	Alexandre DESGREZ (1863-1940), par M. TIFFENEAU	163
Gaston DASTUGUE, André BRESSON et Mounir GANDOUR. Recherches sur le mécanisme de l'action sensibilisante de la dihydrooxycodénone vis-à-vis de l'acétylcholine.	144	Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	168
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.	174

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Le magnésium et la croissance des organismes.

*Conférence faite par M. JAVILLIER au Congrès de Chimie roumain (Constantza, Mai 1936) [**].*

La croissance d'un organisme nécessite, entre autres choses, l'apport de tous les éléments chimiques nécessaires à l'édification de cet organisme, à la synthèse de ses protéides, glucides, lipides, à la constitution de ses principes inorganiques, à l'organisation enfin de

* Reproduction interdite sans indication de source.

[**] Un ensemble de circonstances a retardé la publication de cette Conférence, jusqu'alors inédite et qui présente, pour les biochimistes, le plus grand intérêt. Nous nous excusons de ce retard auprès de nos lecteurs. (N. D. L. R.)

Publication périodique mensuelle.

ses catalyseurs — souvent organo-minéraux — qui sont indispensables au fonctionnement de la matière vivante.

Cet apport doit être tel que tous les éléments biogénétiques soient présents — présents en quantité suffisante pour couvrir tous les besoins — et tel que soient réalisés entre eux certains rapports quantitatifs favorables.

Il est clair que, dans les circonstances naturelles, ces trois conditions ne sauraient être qu'exceptionnellement réalisées et cependant la vie est née sur le globe et s'y perpétue. C'est que, des trois conditions énoncées, la première seule représente une condition *sine qua non* de la vie : les organismes peuvent vivre malgré une ration insuffisante, leur taille, leur résistance aux causes de destruction s'en trouvant naturellement affectées, la croissance connaissant comme facteur limitant l'élément dont l'apport est le plus éloigné de la dose nécessaire, la résistance aux causes de destruction se traduisant par une hâte à se reproduire, généralement compensée par une moindre résistance aux infections.

C'est précisément l'un des rôles des biochimistes que de définir les éléments biogénétiques, leurs doses utiles, leurs rapports optima.

L'on connaît la classification biologique des éléments telle que G. BERTRAND l'a établie : des éléments plastiques qui représentent les éléments fondamentaux de construction de la matière vivante, des éléments catalytiques (ou oligosynergiques) qui importent moins par leur masse, qui reste généralement faible, que par leur rôle, qui est de collaborer à certaines réactions biochimiques par l'un de ces mécanismes auxquels, depuis BERZÉLIUS, l'on réserve le nom de catalytiques. Cette classification répond à une notion profonde ; cependant, comme toutes les classifications qui sont des créations de notre esprit et sont souvent la traduction, en un instant donné, de théories fécondes, elle doit connaître des atténuations. Qui saurait dire la place du magnésium dont nous allons parler ? Élément plastique ou élément catalytique ? Il est, en vérité, l'un et l'autre et rien ne servirait de vouloir opter pour l'une des deux expressions ; la réalité connaît plus de souplesse que les constructions de notre intelligence.

De l'histoire biochimique du magnésium, je n'entends retenir devant vous qu'un fait — mais primitif, essentiel — son influence sur la croissance des organismes. De sa répartition et de son dosage dans les tissus, de sa présence dans des principes immédiats d'une haute importance physiologique, de son intervention dans la dégradation biologique du saccharose par le ferment alcoolique, dans celle du glycogène musculaire, dans l'hydrolyse des phosphatides, je ne vous dirai rien du tout. Et cependant quelle mine de faits qui entraîneraient la certitude de son importance, de sa nécessité. J'entends me

borner au fait élémentaire : la constatation expérimentale de cette nécessité et de l'influence de l'élément envisagé sur la croissance.

Et si vous me disiez que c'est là enfoncer une porte ouverte, je vous dirais qu'il est des portes dont il s'impose d'assurer la liberté, tant elles se referment avec une déconcertante aisance. Et si vous me disiez aussi que c'est là un sujet beaucoup plus physiologique que chimique, je vous dirais — en vous donnant raison et m'excusant d'avoir choisi ce sujet — qu'en somme la croissance d'un être n'est que la somme algébrique d'une série de processus chimiques et qu'il n'est pas indigne du chimiste de s'intéresser à cette résultante. Une telle étude est même l'indispensable préface d'études plus particulières.

Les recherches relatives à l'influence du magnésium sur la croissance des organismes ont été poursuivies sur des végétaux inférieurs, sur des plantes vertes, sur des animaux. Nous allons parcourir quelques-unes de ces recherches (je n'ai pas la prétention de les citer toutes) pour essayer d'en apprécier tout le réel contenu.

I

PASTEUR ⁽¹⁾ a montré que l'on peut cultiver les moisissures telles que des *Penicillium* sur un milieu renfermant du sucre, un aliment minéral azoté et des cendres, celles-ci apportant surtout de l'acide phosphorique, de la potasse et de la magnésie.

PASTEUR note l'influence favorable de ces cendres sur le développement, mais — et bien qu'il ait perçu l'importance de cette alimentation minérale — il n'insiste pas sur cette question.

C'est lui aussi qui montre que l'on peut réaliser une fermentation alcoolique dans un milieu ayant cette même composition et l'on sait quelle importance fondamentale revêtait cette observation dans le conflit d'idées qui séparait PASTEUR de BERZÉLIUS et de LIEBIG.

Depuis lors, le caractère de nécessité du magnésium pour la vie des levures, qu'elles fonctionnent ou non en ferments alcooliques, a été amplement démontré, depuis les recherches de A. MAYER, en 1869, jusqu'à celles, très récentes, de VON EULER.

C'est à un disciple de PASTEUR, Jules RAULIN ⁽²⁾, qu'il était donné de faire, avant 1870, sur la vie des *Mucédinées* en milieu artificiel, les observations les plus décisives. Je n'en détache que ce qui intéresse le magnésium. Cultivant l'*Aspergillus niger* sur milieu saccharosé, renfermant les sels appropriés pour fournir N, P, K, S, et éventuellement quelques autres éléments, tels que Si, Fe et Zn, il trouve que l'addition de magnésie se traduit par des suppléments de récolte consi-

1. *Ann. Chim. et Phys.*, 1860, **58**, p. 323 ; 1862, **64**, p. 5.

2. *Etudes chimiques sur la végétation. Th. Doct. Sc.*, Paris, 1870.

dérables. Sans entrer dans le détail des expériences, je consigne seulement quelques résultats :

SANS MAGNÉSIUM (en grammes)	AVEC MAGNÉSIUM (en grammes)	FACTEUR DE MULTIPLICATION des récoltes
0,70	8,15	11,6
0,30	5,26	17
1	17,6	17,6
0,2	18,20	91

L'on ne s'étonnera pas des différences importantes entre ces chiffres, elles sont liées aux conditions d'expériences qui varient assez largement, et, parmi ces différentes circonstances, il en est une qu'en raison de nos vues actuelles, sur l'intervention du magnésium dans le métabolisme des glucides, il m'apparaît utile de souligner, c'est le rapport entre magnésium et aliment hydrocarboné. Dans les différentes expériences de RAULIN, à 100 gr. de sucre s'opposent 114 milligr., 64 milligr., 190 milligr., 180 milligr. de magnésium. Dans son milieu type, celui qui est devenu classique, à 100 gr. de saccharose s'opposent 165 milligr. de magnésium.

L'on pouvait penser que les observations de RAULIN étaient décisives. Ne l'étaient pas moins celles que WINOGRADSKI faisait, en 1884, sur *Mycoderma vini* qui, morphologiquement éloigné des moisissures, s'en rapproche par ses conditions de vie essentiellement aérobies.

SESTINI ⁽³⁾ avançait pourtant, en 1888, qu'au magnésium pouvait être substitué pour la culture des moisissures, le calcium, le glucinium ou tout autre élément métallique !

Mais MOLISCH ⁽⁴⁾ en 1894, BENECKE ⁽⁵⁾, BOKORNY ⁽⁶⁾, dans des recherches exécutées entre 1893 et 1904, admettent la nécessité du magnésium pour la culture des *Aspergillus* et des *Penicillium* et aussi pour celle d'*Algues*, des *Spirogyres* et des *Vaucheria*. Dans les expériences de BENECKE, l'on voit le poids de champignon formé croître en raison directe de l'accroissement du taux de sulfate de magnésium introduit. WEHMER, en 1895, est cependant moins catégorique sur la nécessité du magnésium.

En 1913 se placent les observations de BUROMSKY ⁽⁷⁾ et les premières des miennes. Comme MOLISCH et BENECKE, BUROMSKY tient le magnésium comme nécessaire et irremplaçable par le calcium.

Pour ma part ⁽⁸⁾ je n'étais pas, à cette époque, préoccupé par la

3. *Staz. sperim. agric. ital.*, 1888, 15.

4. *Sitzb. d. K. Akad. d. Wiss. Wien*, 1894, 403, p. 554 ; 1895, 404, p. 783 ; 1896, 405, 633.

5. *Bot. Zeit.*, 1898, 56 p. 83 ; 1904, 62, p. 113 ; *Jahr. f. wiss. Bot.*, 1893, 28, p. 487 ; *Ber. d. d. bot. Ges.*, 1894, 12, p. 105 ; *Bot. Ctb.*, 1894, 60, 195.

6. *Bot. Ctb.*, 1895, 62, p. 1.

7. *Ctb. f. Bakt.*, 1913, II, 36, p. 54.

8. *C. R. Ac. Sc.*, 1913, 156, p. 406.

question du magnésium ; je m'attachais depuis dix ans à l'étude du zinc ; non seulement je démontrais le caractère de nécessité de cet élément, notamment pour la culture de l'*Aspergillus*, mais encore j'établissais son caractère de spécificité. C'est au cours de ces recherches, où naturellement les éléments de la même famille chimique : glucinium, magnésium, zinc et cadmium, furent l'objet d'une enquête particulièrement serrée, que j'eus l'occasion d'établir, en usant de milieux d'une particulière pureté, que « le magnésium est un aliment rigoureusement indispensable ». Le coefficient d'utilité spécifique du magnésium, que RAULIN fixait à environ 200, s'élevait alors singulièrement, à environ 2.700.

Les faits observés en 1917, par LINOSSIER⁽⁹⁾, sur *Oidium lactis*, ne sont pas moins clairs. 1/20.000 de magnésium dans le milieu multiplie la récolte par 40; 1/2.000 par plus de 50.

CANALS⁽¹⁰⁾ voit, de son côté, en 1920, que sans magnésium l'*Aspergillus* est incapable de développement. Introduisant dans ses milieux de culture des doses de sel magnésien s'échelonnant de 2 milligr. (en magnésium) à 500 milligr., il constate les productions de récolte que voici :

Mg (en milligrammes)	RÉCOLTES (en grammes)	Mg (en milligrammes)	RÉCOLTES (en grammes)
0	0	50	4,662
2	1,987	100	2,955
4	3,700	500	2,410
10	3,965		

Le maximum de rendement correspond à la concentration 5/10.000. A la dilution de 1/1.000 la dose toxique est déjà largement atteinte.

A l'optimum, la concentration en magnésium correspond à plus de 1 gr. de cet élément (exactement 1 gr., 072) par 100 gr. de sucre.

En 1924, MANCEAUX⁽¹¹⁾ voit que la présence de sulfate de magnésium est nécessaire dans le milieu de culture du bacille tuberculeux.

L'année 1932 a vu paraître sur cette même question deux travaux contradictoires, celui de Mary LEE MANN⁽¹²⁾ et celui de ROSSI et SCANDALLARI⁽¹³⁾.

Mary LEE MANN travaille avec le milieu de PFEFFER :

Pour 1.000 cm ³ :	GRAMMES
Saccharose	50
Nitrate d'ammonium	10
Phosphate monopotassique	5
Sulfate de magnésium	2,50

qui oppose à 100 gr. de saccharose 500 milligr. de magnésium et qui,

9. C. R. Soc. Biol., 1917, 80, p. 433

10. Thèse Doct. Sc., Paris, 1920.

11. C. R. Soc. Biol., 1924, 94, p. 255.

12. Bull. Torrey Bot. Club., novembre 1932

13. Bloch. e terapia sperim., 1932.

lorsque sucre et sels sont très purs, est déjà déficient. Lorsque l'on supprime le sulfate de magnésium, c'est-à-dire lorsqu'on supprime, tout à la fois, l'apport du soufre et celui du magnésium, la récolte tombe à un chiffre infime. Il n'y a pratiquement pas de croissance. Si l'on ajoute à des séries de milieux, par ailleurs identiques, des quantités de sulfate de magnésium allant de 0 milligr., 005 à 5 milligr. % (chiffres arrondis), l'on obtient une récolte croissante, mais lentement croissante, avec l'apport de sulfate magnésien. C'est bien ce à quoi il fallait s'attendre avec un tel milieu. J'ajoute que l'ablation simultanée de soufre et magnésium crée une double carence d'éléments, si bien que la réponse n'est pas simple. Mary LEE MANN y a, au reste, songé et réalise une expérience où du soufre est mis dans le milieu de base sous forme de sulfate de potassium. L'absence de sulfate de magnésium entraîne, comme tout à l'heure, l'absence, ou presque, de récolte et l'addition des mêmes quantités que précédemment donne des augmentations de poids du même ordre que tout à l'heure ; les courbes exprimant le phénomène se superposent à peu près.

Mary LEE MANN conclut que le magnésium est un ion essentiel pour l'*Aspergillus* et le *Penicillium*.

Le travail de cette expérimentatrice est d'ailleurs intéressant à d'autres titres, car elle cherche quel est le meilleur équilibre à trouver entre les trois sels et elle trouve que l'optimum est très loin d'être réalisé dans le milieu de PFEFFER. L'optimum est atteint pour ces concentrations moléculaires relatives :

PO_4KH_2 : 0,025

NO_3NH_4 : 0,025

$\text{SO}_4\text{Mg}, 7\text{H}_2\text{O}$: 0,120

Si l'on exprime par 100 la concentration moléculaire totale, celle en sulfate de magnésium atteint 70.

Après le rappel de ce travail, il n'en est que plus curieux de citer celui de ROSSI et SCANDELLARI.

Les recherches de ROSSI et SCANDELLARI « sur les quantités d'azote présentes dans l'*Aspergillus niger* en relation avec la teneur en sels du milieu de culture », nous apportent, sur le point qui nous intéresse, une note bien différente.

Le milieu utilisé par ces savants, compte tenu des dilutions effectuées, renferme sensiblement pour 1.000 cm^3 :

	GRAMMES
Glucose.	71
Phosphate monopotassique.	1
Nitrate d'ammonium.	2

Les quantités de magnésium expérimentées s'étagent en chiffres ronds entre 1 et 5 milligr. %, ce qui correspond sensiblement pour

1.000 cm³ du milieu à 100 et 500 milligr. de sulfate de magnésium.

Les témoins donnent des résultats de peu inférieurs aux milieux magnésiés et les auteurs déclarent que le sulfate de magnésium n'est pas indispensable au développement d'*Aspergillus* ; ils concèdent cependant que ce sel favorise le développement, son action favorable étant optima pour une concentration qui, traduite en magnésium, est d'environ 20 milligr. p. 1.000.

Les conclusions de LEE MANN et celles de ROSSI et SCANDELLARI s'opposent donc nettement et celles de Rossi offrent cette particularité au moins curieuse de nier non seulement l'importance du magnésium, mais encore celle du soufre, ce qui est en opposition avec les notions les plus claires de la chimie physiologique qui voient, dans le soufre, un élément essentiel de la matière vivante et notamment des protéides. Les travaux de RAULIN n'avaient-ils pas, au reste, mis en valeur l'importance du soufre, comme celle du magnésium, pour la culture de l'*Aspergillus*? Aussi, dans un exposé que j'ai fait à Bruxelles, il y a quelques mois, ai-je cru pouvoir énoncer les réserves les plus formelles sur la validité des conclusions formulées par Rossi et SCANDELLARI.

Depuis le travail de Rossi, l'utilité du magnésium pour la culture des végétaux inférieurs a été reconnue avec des *Penicillium*, des *Botrytis*, des *Alternaria*, par RABINOVITZ-SERENI (¹⁴) [1933] et j'ai cru devoir moi-même, pour légitimer les réserves que j'avais faites, consulter à nouveau l'expérience.

Avec M^{lle} Fr. REYMOND, nous avons refait les expériences de Rossi et nous y avons ajouté quelques autres essais. Nos observations n'ont pas été publiées et je suis heureux de les résumer devant vous.

Le premier essai est calqué sur celui de Rossi. Les constituants du milieu, glucose, nitrate d'ammonium, phosphate bipotassique, sont des produits dits « purs pour analyse » du commerce. Nous n'en avons pas entrepris une purification plus poussée. C'était parfaitement inutile ; je savais par mes expériences antérieures ce que donnent les produits purissimes. Voici ce qu'ont été nos récoltes après sept jours d'études à 34°

	GRAMMES
N° 1 sans magnésium ajouté (0 milligr. 07 à titre d'impureté).	0,111
N° 2 avec 1 milligr. de magnésium à l'état de sulfate dans 100 cm ³ .	1,770
N° 3 avec 2 milligr.	2,295
N° 4 avec 4 milligr.	2,245

L'addition de sulfate de magnésium (comparez les numéros 1 et 3) multiplie la récolte par 20,6. Les cultures 1 et 2, particulièrement,

14. *Boll. staz. Patol. veget.*, 1933, 13, p. 203, 316, 367.

se comportent comme des cultures restreintes en 1 ou plusieurs éléments fondamentaux : mycélium mou, peu cohérent. sporulation précoce, consommation désordonnée du sucre, acidification du milieu.

Les matras témoins ne donnent pas une culture de poids bien élevée (0 gr., 111) ; celle-ci cependant n'est pas nulle ou négligeable. L'analyse fine du milieu faite par la méthode à l'hydroxyquinoléine décèle la présence de 7/100 de milligramme dans chaque matras ; ces traces de magnésium sont apportées par le glucose dit pur.

Cette expérience, inspirée de celle de Rossi, et qui, comme on le voit, ne conduit pas du tout à la même conclusion, demandait à être complétée par une expérience où ne fût pas apprécié simultanément l'effet de l'addition de S et Mg. L'on réalise donc une expérience avec milieu témoin sans addition de soufre et sans magnésium et même milieu additionné de quantités de magnésium (à l'état de chlorure) allant de 0 milligr., 22 à 3 milligr., 29 (pour 100 cm³). Nous avons, en somme, travaillé à l'inverse de ce que fit Mary LEE MANN. L'addition du sel de magnésium ne se traduit par aucune espèce d'effet. Les rendements se placent autour de 270 milligr. et les aspects des cultures sont ceux déjà rappelés de cultures déficientes en un élément fondamental.

Que l'on mette en lieu et place de chlorure magnésien du sulfate en quantité représentant 2 milligr., 3 de magnésium et 3 milligr. de soufre, le poids de la récolte atteint 1 gr. 42.

3 milligr. de soufre ont permis la construction de 1 gr., 15 de matière vivante (en poids sec). Le coefficient d'utilité du soufre est, ici, de plus de 380. RAULIN écrivait 346. Ce n'est pas très différent et je pense qu'avec une haute purification du milieu l'on arriverait à mieux.

J'ai montré jadis, à propos du zinc, que pour des doses très petites de cet élément, pour des doses de l'ordre du 1/50.000.000 du milieu de culture, par exemple, la fixation de l'élément zinc, par la plante, est pratiquement intégral et j'en ai déduit une méthode pour priver de zinc un milieu artificiel. Bien que l'expérience m'ait appris que la fixation de magnésium ne soit pas tout à fait parallèle, j'ai pensé que nous pouvions, par une première culture, priver le milieu (renfermant glucose, phosphate potassique, nitrate d'ammonium) des traces de S et Mg qu'il pouvait renfermer. Cette première culture enlevée, le milieu, encore amplement pourvu des aliments précités, est strictement incapable de produire quoi que ce soit.

L'addition d'un peu de sulfate de magnésium fait tout de suite partir la culture. L'utilité du sulfate de magnésium est ainsi, contrairement à ce qu'avançaient Rossi et SCANDELLARI, amplement démontrée. Cependant la récolte n'est pas considérable, elle reste très inférieure à ce que permettrait la quantité offerte de l'aliment hydro-

carboné et personne n'en sera surpris. Il n'y a, dans ce milieu, ni fer, ni zinc, ni manganèse..., la culture ne peut progresser sans ces catalyseurs.

Cette remarque m'amène à mentionner les expériences que nous avons faites sur un milieu défini, très voisin de celui de RAULIN et renfermant en quantités opportunes ces catalyseurs. Sur un tel milieu l'influence de l'élément magnésium n'a pas été plus difficile à manifester. Les poids secs des récoltes augmentent avec les quantités de magnésium introduites et, lorsqu'ils atteignent le maximum possible, maximum dont je ne m'arrête pas à définir toutes les circonstances qui l'établissent, mais dont la quantité de sucre est évidemment la principale, ils représentent environ dix fois les poids secs des témoins. Je rappelle que, si les témoins étaient strictement privés de magnésium, le coefficient serait beaucoup plus élevé, les témoins pouvant être, comme je l'ai montré jadis, pratiquement nuls.

Je n'insiste d'ailleurs pas davantage sur ce travail où nous avons étudié d'autres choses encore : la fixation du magnésium, le coefficient d'utilisation du sucre, l'acidification du milieu ; il me suffit de conclure ici que les réserves faites par moi sur la conclusion de ROSSI sont maintenant justifiées par la voie expérimentale.

II

Je voudrais bien passer maintenant de l'examen de l'influence de l'ion Mg sur de modestes cryptogames à celle qu'il exerce sur des végétaux supérieurs, végétaux qui se prêtent moins bien à l'expérience rigoureuse, mais qui nous intéressent plus immédiatement en raison de leurs applications culturelles. Je ne le ferai cependant que très brièvement parce que j'ai, récemment encore, écrit sur ce sujet.

Avec les végétaux supérieurs, il y a une difficulté à l'expérimentation rigoureuse, difficulté liée à l'apport de magnésium par les graines elles-mêmes ; c'est une difficulté impossible à lever. Cependant l'utilité, et même la nécessité du magnésium sont incontestables.

Le fait que la chlorophylle est une combinaison organo-magnésienne suffirait à nous en assurer, et, si nous entendions traiter ce sujet, il y aurait bien d'autres arguments à fournir.

Il est bien amusant de relever dans la littérature les variations des opinions sur l'intérêt du magnésium en chimie végétale et agricole : *élément indispensable*, dit DE SAUSSURE ⁽¹⁵⁾ ; *tantôt utile, tantôt funeste*, dit DAVY ⁽¹⁶⁾ ; *important*, dit BOUSSINGAULT ⁽¹⁷⁾ ; *facultatif*, dit

15. *Rech. chim. s. la végétation*, Paris, 1804.

16. *Eléments de chimie agricole*, Paris, 1819. Trad. A. BULOS.

17. *Economie rurale*, Paris, 1843-1844.

SALM-HORSTMAR ⁽¹⁸⁾ ; *nécessaire*, disent SACHS, KNOP, NOBBE ⁽¹⁹⁾ ; *à peu près inactif*, dit RAULIN d'après les opinions de son temps auxquelles, d'ailleurs, il n'acquiesce point.

La vérité est la suivante : élément indispensable ; besoins quantitativement restreints, parfois incomplètement satisfaits dans les conditions naturelles, d'autant plus difficiles à déterminer que les chiffres absolus n'ont pas de sens et que, ce qui compte, ce sont, dans le milieu, les rapports quantitatifs entre éléments.

Je laisse donc volontairement de côté tout le passé pour la raison énoncée et je m'attache seulement à quelques faits, surtout à ceux que j'ai pu apprécier par moi-même ou grâce au travail de mes collaborateurs.

J'ai dit tout à l'heure : besoins quantitativement faibles. L'expérience montre, en effet, que, pour certaines espèces, les besoins physiologiques sont presque couverts, du moins pour une génération, par les réserves magnésiées de la graine. Mais il faut bien se garder de s'en tenir à cette pensée. Et, si nous en avons la tentation, nous serions tout de suite ramenés à une plus juste appréciation des choses par les observations si démonstratives de carences magnésiennes qui ont été faites à propos de la culture de maints végétaux : céréales, soja, coton, pommes de terre, tabac et d'autres. Le fait général et essentiel est la nécessité d'un apport de magnésium par le milieu. C'est au reste ce que tous les expérimentateurs qui ont établi des formules de milieux synthétiques pour la culture expérimentale des végétaux verts ont admis. Un sel magnésien figure en quantité plus ou moins élevée dans tous les milieux synthétiques.

Je disais encore tout à l'heure : importance des rapports quantitatifs entre éléments. C'est là une notion essentielle. Toutes les recherches modernes sur la nutrition des plantes et des animaux nous enseignent la nécessité de certains rapports, d'un certain équilibre entre les constituants de la ration. C'est l'idée qu'avait déjà parfaitement mise en valeur Jacques LOEB et c'est ce qu'énonce la loi des rapports physiologiques de MAZÉ, en accord et non en opposition comme on l'a dit avec la loi du minimum de LIEBIG. Et, pour prendre des exemples plus récents, c'est ce que nous apprend M^{me} RANDOIN à propos du rapport glucose/vitamine B ou ce que nous voyons, avec M^{lle} Lise EMERIQUE, à propos des équilibres entre vitamines elles-mêmes. Eh bien, en ce qui concerne le magnésium et les végétaux, il y a un rapport qui, depuis les travaux de LOEW qui s'ouvrent en 1892 et étaient encore l'objet de récentes publications, apparaît comme prépondérant : c'est le rapport calcium/magnésium.

18. *Versuche und Resultate über die Nahrung der Pflanzen*. Braunschweig. 1865

19. *Landw. Versuchsstat*, 1860, II ; 1861, III.

Mais il faut bien le dire, l'idée de LOEW, qui était tout à fait juste et qui a donné lieu à tant de débats qui ont conduit jusqu'à nier l'intérêt du « rapport de chaux », cette idée n'a pas eu toute la portée désirable, parce que la valeur de ce rapport Ca/Mg a été surtout envisagée dans le sol, dans le sol total, avec sa phase solide et sa phase liquide. Or, c'est la seconde seule qui importe du point de vue de la nutrition de la plante.

Lorsque l'on introduit dans une terre arable des quantités données de sels de calcium et de magnésium, un certain équilibre s'établit entre la phase solide et la phase liquide par échange de bases et la distribution des deux cations dans la solution du sol initialement créée est rapidement modifiée. Le rapport Ca/Mg qui se crée est différent, et de celui qui existait avant l'addition des sels calcique et magnésien et de celui que créait transitoirement au début l'addition de ces sels. L'équilibre nouveau dépend du complexe absorbant et des cations qui y sont primitivement fixés. L'addition de composés calciques et magnésiens, ou de ceux-ci seuls, conduit à un équilibre qui sera variable avec les circonstances et pratiquement *a priori* imprévisible. C'est ainsi que l'addition, au sol, de composés magnésiens en quantités identiques, sous les mêmes formes et pour répondre à des besoins apparemment semblables, aboutira à des résultats différents et les effets culturaux pourront être parfaitement contradictoires. C'est ce que l'expérience agronomique ne se prive d'ailleurs pas de montrer.

Les méthodes habituelles d'analyse des sols, les méthodes telles qu'on les utilise dans les laboratoires agricoles, c'est-à-dire le dosage de la totalité de leur calcium et de leur magnésium, ou le dosage du calcium et du magnésium qui passent dans les acides forts, ou même le dosage du calcium et du magnésium qui passent par voie d'échange dans des solutions salines concentrées, normales par exemple, tout cela ne sert pas à grand chose et ne permet pas d'établir une relation nette entre les rapports Ca/Mg trouvés et les rendements obtenus. Ce que mon collaborateur, M. Jean LAVOLLAY établit, à la suite de recherches encore non publiées (²⁰), c'est l'influence sur les rendements, c'est-à-dire sur des résultats culturaux, de la valeur du rapport Ca/Mg dans les solutions du sol et l'intérêt qu'il y a à déterminer ce rapport, non d'après les méthodes jusqu'ici en honneur, mais en préparant les liqueurs d'essai au moyen de solutions salines diluées (N/50 par exemple), l'acétate de sodium étant le meilleur agent à

20. Publiées depuis cette conférence. Voir J. LAVOLLAY. Etudes sur l'intervention du magnésium dans quelques phénomènes biochimiques et sur les principes de son rôle agronomique. *Thèse Doct. Univ. Paris*, 1936 ou les fascicules 419, 420, 421 des « *Actualités scientifiques* ». HERMANN, édit., Paris.

utiliser. La valeur du rapport Ca/Mg a bien plus d'importance que la valeur absolue du magnésium. Prise dans ce sens, la notion de LOEW devient capitale.

Ce que LAVOLLAY met encore en évidence, c'est qu'à des variations relatives très amples de la teneur de la phase solide du sol en calcium et magnésium ne répondent que des variations limitées de la solution du sol ou, pratiquement, de la solution telle qu'on l'extrait avec des liqueurs diluées, de concentrations comparables à celles des solutions naturelles du sol.

Il y a, en tout cela, bien des éléments d'interprétation des résultats obtenus dans l'utilisation agricole des composés magnésiens, mais je laisse de côté toutes ces questions auxquelles j'ai récemment touché⁽²¹⁾ et auxquelles mon collaborateur consacre la thèse qui paraît en ce moment même.

III

Je voudrais, maintenant, envisager l'intervention du magnésium pour la construction de matière vivante quand il s'agit des animaux ; il y a, sur ce sujet, une curieuse expérience de Jacques LOEB⁽²²⁾, souvent inexactement rapportée, que je crois devoir rappeler, c'est son expérience sur la mouche du bananier.

LOEB établit qu'il est possible d'élever la mouche du bananier en lui offrant un aliment liquide stérile défini. Cet aliment avait la composition suivante :

Sucre de raisin.	0 gr. 50
Sucre de canne	0 gr. 50
Tartrate d'ammonium	0 gr. 10
Acide citrique	0 gr. 05
Phosphate bipotassique.	0 gr. 005
Sulfate de magnésium	0 gr. 005
Eau	3 cm ³

et il cherche quels sont les éléments exigibles, non seulement pour que soit assurée la vie de l'insecte, mais encore pour que soit assurée la production de générations successives, possédant les mêmes aptitudes physiques, la même mobilité. Grâce à un dispositif ingénieux, il a élevé cinq générations de mouches à l'abri des infections microbiennes, les animaux n'ayant à leur disposition d'autres éléments que ceux qui figurent dans la formule ci-dessus. La privation de potassium ou d'acide phosphorique rend toute vie impossible ; le sulfate de magnésium paraît indispensable ; du moins accroît-il largement le nombre des œufs qui évoluent ; il n'est pas clair dans le texte de LOEB s'il a dissocié l'action propre du soufre et celle du magnésium.

21. *Chimie et Industrie*, 1936, 35, p. 274 ; *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1936, 18, p. 255.
22. *J. of biol. Chem.*, 1915, 23, p. 431.

Travail néanmoins très curieux, où, pour la première fois, un petit animal est élevé dans des conditions qui rappellent les cultures de bactéries sur un milieu simple et défini — et qui apporte une première démonstration, par la voie de l'expérience directe, de l'utilité du magnésium dans le monde animal.

En 1918, OSBORNE et MENDEL⁽²³⁾, au cours d'un travail relatif à la nutrition avec des régimes déficients en composés minéraux — constatent, entre autres choses, que deux rats, nourris avec un régime ne titrant que 12 milligr. de magnésium pour 100 gr. (12/100.000) — ces 12 milligr. représentant les impuretés des constituants organiques du régime — accusent une « bonne croissance ». Les auteurs n'insistent d'ailleurs pas, estimant que leur expérience ne peut trancher la question de la nécessité du magnésium et celle du besoin minimum en cet élément ; leur régime présente, disent-ils, une concentration déjà trop forte en magnésium et il en faut pousser au delà la purification.

Quand on examine les courbes exécutées à très faibles échelles d'OSBORNE et MENDEL, l'on constate que l'on n'en peut tirer aucune indication précise sur la croissance des animaux au début de l'expérience ; l'on ne peut rien savoir de ce qui se passe dans les vingt ou quarante premiers jours ; or, c'est précisément, d'après les expériences faites dans mon laboratoire par M. LAVOLLAY, à cette période initiale que se fait le plus intensément sentir l'effet de la restriction de la ration magnésienne.

Quant à la « bonne croissance » dont font état les auteurs américains, elle ne correspond à la réalité que pendant deux cent soixante ou trois cents jours. Au-delà, les animaux amorcent une chute de poids, chute d'autant plus intéressante à souligner qu'elle fait place à une croissance rapide dès que les animaux sont soumis à un nouveau régime titrant 80 milligr. de magnésium pour 100 gr.

Une expérience beaucoup plus intéressante est celle qui a été réalisée par Jehan LEROY⁽²⁴⁾ en 1926 sur l'instigation de Gabriel BERTRAND. LEROY a, par une purification soigneuse de ces matières premières, réussi à préparer un régime ne titrant plus que 1/100.000 de magnésium, soit douze fois moins que le régime d'OSBORNE. Voici quel était ce régime :

	GRAMMES
Caséine	16
Lactose	30
Amidon de blé.	25
Papier-filtre sans cendre.	8
Huile d'arachide.	17
Mélange salin sans SO ₄ Mg.	2,75

A cet aliment purifié étaient associés des extraits concentrés de vita-

23. *J. of biol. Chem.*, 1926, 68, p. 295.

24. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, p. 431.

mines pratiquement exempts de magnésium. Administré à des souris de même portée, ce régime — bien équilibré, l'absence de magnésium étant mise à part — provoque l'arrêt de croissance des animaux en dix jours, puis une chute de poids régulière et la mort en vingt-quatre à trente-cinq jours.

Le même régime, dès que l'on relève le titre en magnésium à 23 milligr. de Mg (sous forme de sulfate) pour 100 gr., permet la croissance normale.

Cette expérience prouve l'utilité du magnésium pour la croissance de la souris. LEROY conclut d'ailleurs : « Il semble bien démontré que le magnésium joue un rôle très important et qu'il est absolument nécessaire à la croissance et au maintien du poids de la souris blanche ».

Cette expérience nous apparaîtrait comme tout à fait décisive si les courbes de croissance des animaux restreints dans leur alimentation magnésienne ne présentaient une forme en cloche, celle d'une carence en vitamine A par exemple, forme que LAVOLLAY n'a jamais obtenue dans les expériences faites à mon laboratoire.

Nous pouvons encore faire état des expériences de Miss GRACE MEDES⁽²⁵⁾. A vrai dire, cet auteur ne se préoccupe pas de l'influence propre du magnésium ; Miss MEDES recherche dans quelle mesure l'on peut faire varier dans le régime alimentaire du rat les rapports du Mg au Ca et du Mg au P. C'est donc un problème sensiblement différent. Cependant, l'auteur a utilisé des régimes de teneurs éloignées en magnésium — de 6 à 45 milligr. pour 100 gr. — et, bien qu'il soit impossible de trouver parmi les seize régimes institués, des régimes dans lesquels la variation de teneur en magnésium ne s'accompagne pas de variations concomitantes du phosphore et du calcium, il est possible de tenter certaines comparaisons. De celles-ci, l'on peut, avec LAVOLLAY, déduire que l'optimum paraît s'établir autour de 25 milligr. de magnésium pour 100 gr., la teneur en phosphore étant d'environ 250 milligr., la teneur de calcium, de 400 milligr. ; par conséquent, les rapports P/Ca et Ca/Mg étant respectivement de 0,62 et 16, les rapports en atomes-grammes étant sensiblement pour 1 de Mg, 8 de P et 10 de Ca.

Mais les comparaisons que l'on peut faire ne sont pas très rigoureuses, le nombre des animaux expérimentés est peu élevé et les variations individuelles sont sensibles. La conclusion que nous pouvons tirer n'est pas très solide. Le véritable intérêt du travail de GRACE MEDES réside dans la mise en évidence de l'extrême sensibilité de l'organisme à des variations de rapports entre P, Ca, Mg. Nous n'allons pas nous arrêter à cette question.

J'en viens à ce que LAVOLLAY a fait dans mon laboratoire. Ce qu'il

25. *J. of biol. Chem.*, 1926, **68**, p. 295.

a voulu définir — le fait brutal de la nécessité du magnésium dans la ration alimentaire n'étant pas en cause — c'est le minimum utile. On peut s'en faire *a priori* une première idée par un simple calcul. Des rats blancs étant mis en expérience à l'âge de six semaines (ce qui correspond à un poids d'environ 50 gr.), l'on peut, par des analyses préalables des animaux mis au régime magnésidé, déterminer la teneur en Mg de l'organisme total en des périodes successives de la croissance, et, connaissant les quantités de matières alimentaires quotidiennement ingérées, calculer la quantité de composé magnésien à introduire dans la ration. Mais le calcul est fallacieux, car toute substance ingérée n'est pas intégralement assimilée et il faut aussi compenser le magnésium excrété. L'expérience seule peut permettre de prononcer un chiffre.

Encore faut-il se dire que le chiffre expérimentalement établi n'aura de valeur que dans des conditions déterminées, pour une ration renfermant telles proportions d'éléments minéraux et même telles quantités relatives de principes organiques. Nous avons vu, par exemple, que la proportion des principes hydrocarbonés du régime gouverne, pour sa part, la dose nécessaire de magnésium. Pour limitée donc que soit la réponse cherchée, il faut cependant s'efforcer de l'obtenir.

Le régime alimentaire utilisé a été celui dont la formule est ici reproduite :

	GRAMMES
Caséine	17
Dextrine	5
Fécule de pomme de terre	28
Saccharose	20
Huile d'arachide	15
Levure sèche	4
Cellulose	7
Mélange salin sans SO ₄ Mg (BERTRAND et BENZON)	4

Ce régime, additionné de quantités suffisantes de sulfate de magnésium pour que la quantité de Mg totale (un peu de Mg est apporté en effet par la levure et les impuretés des différentes substances) atteigne 55 milligr. pour 100 gr.

Le gain de poids quotidien est normal : 2 gr. pour les mâles, 1 gr., 85 pour les femelles. La teneur du régime en phosphore étant de 380 milligr. pour 100 gr., celle de calcium 500 milligr., on a les rapports $\text{Ca/Mg} = 9,09$; $\text{P/Ca} = 0,76$; $\text{P/Mg} = 6,9$.
ou en atomes-grammes :

Pour 1 Mg 5,3 P et 5,4 Ca

Pour des teneurs inférieures à 55 milligr. de Mg — et l'on a pu explorer récemment (grâce à des perfectionnements techniques : puri-

fication des matières premières, utilisation de vitamines pures ou d'extraits vitaminiques) les doses de 30 milligr., 15 milligr., 2 milligr., 5 de Mg pour 100 gr. — l'on voit que les croissances sont déficientes. L'effet du rationnement magnésien est surtout évident au début, durant les vingt premiers jours de l'expérience. Les effets de retard de croissance liés à l'insuffisance magnésienne s'atténuent progressivement et, en fin de compte, la réduction magnésienne du régime n'affecte guère le poids maximum que l'animal est susceptible d'atteindre. Comme je n'ai pas l'intention de vous présenter des protocoles expérimentaux un peu compliqués, je me borne à vous citer quelques chiffres qui vous donneront une idée des faits.

L'augmentation de poids étant exprimée par :

100 avec le régime à	53	milligr. Mg
elle s'exprime par :		
84 avec le régime à	30	milligr. Mg
63 avec le régime à	15	milligr. Mg
45 avec le régime à	2,5	milligr. Mg

Avec les femelles l'on a respectivement :

100 avec le régime à	55	milligr. Mg
87,8 avec le régime à	30	milligr. Mg
67 avec le régime à	15	milligr. Mg
47 avec le régime à	2,3	milligr. Mg

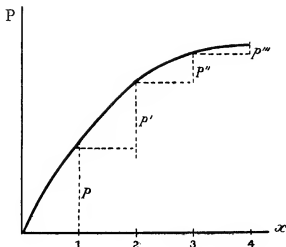
L'état des animaux au régime le plus fortement hypomagnésié est tout à fait particulier. Non seulement les animaux croissent au ralenti, mais encore ils offrent un aspect misérable : fourrure hérissée, peau cireuse (oreilles), squelette se déprimant au toucher, priapisme, organes génitaux et membres œdématisés, yeux infectés, etc. La mort des animaux survient au milieu des convulsions et sans chute de poids (sur ces derniers points, l'on voit que ces observations ne se rencontrent pas avec celles de LEROY).

Le caractère de nécessité de l'élément magnésium ressort avec évidence de ces constatations et, pour les circonstances expérimentales réalisées, le taux de 55 milligr. de magnésium pour 100 gr. de ration paraît être l'optimum ou voisin de l'optimum. L'on a naturellement exploré des doses supérieures à 55 milligr. Jusqu'à 110 milligr., il n'y a pas de différence très appréciable, plutôt un petit gain supplémentaire. Je n'ai pas besoin de dire que des différences de 2 à 3 %, avec les inévitables divergences individuelles, n'imposent pas une opinion décisive. Dès 300 milligr. et au delà, des phénomènes pathologiques apparaissent qui ne nous intéresseront pas ici.

Mais il ne suffit point d'avoir confirmé la donnée de l'importance de l'élément magnésium dans la biochimie des végétaux inférieurs, des plantes chlorophylliennes et des animaux et d'avoir défini, au

moins dans une certaine mesure, et dans des conditions expérimentales données, le seuil et la zone de l'activité optima, il y a lieu de rechercher comment s'exprime la loi d'action du magnésium sur la croissance des organismes.

Lorsque, d'une façon générale, l'on étudie la variation du rendement en matière vivante en fonction de quantités croissantes d'un facteur X, l'on obtient une courbe telle que celle-ci.



Le rendement p est une fonction exponentielle de X de la forme $P = KX^m$.

A des accroissements égaux de X correspondent des excédents p , p' , p'' de plus en plus faibles. La loi a pu être appelée « loi des excédents moins que proportionnels ».

Ainsi l'influence d'un facteur de croissance se traduit de façon d'autant plus marquée que la plante en a initialement moins à sa disposition. Je dis « la plante », parce que la loi d'action de ces facteurs de croissance a été surtout étudiée sur les végétaux et d'ailleurs pour des fins pratiques, pour l'étude rationnelle des doses d'engrais à fournir aux plantes cultivées.

Désignons par A le rendement maximum susceptible d'être atteint quand x seul varie. Nous pouvons, avec MITSCHERLICH, envisager que l'accroissement dp du rendement résultant d'un accroissement dx du facteur considéré est proportionnel à la différence $(A - p)$, c'est-à-dire à l'augmentation qui reste possible :

$$\frac{dp}{dx} = (A - p)c$$

En intégrant, on a la formule logarithmique :

$$\log (A - p) = \log A - cx$$

qui équivaut à :

$$p = A (1 - e^{-cx})$$

e est la base des logarithmes népériens et c est le « coefficient d'efficacité » des facteurs étudiés. Il est d'emblée évident que la quantité de ce facteur nécessaire pour obtenir une même fraction p/A du rendement maximum est inversement proportionnelle à la valeur de c .

Ce coefficient, d'après MITSCHERLICH, serait, pour un facteur donné, constant. Cependant, lorsqu'à la lumière de l'expérimentation agromomique, l'on cherche, pour les éléments fondamentaux : N, P et K, si les valeurs de c sont effectivement constantes, l'on trouve que — si la formule logarithmique exprime bien la relation entre le rendement et la quantité d'éléments apportés au sol — la valeur de c est variable et s'éloigne parfois beaucoup des valeurs que MITSCHERLICH a fixées. Ceci, au reste, n'offre rien d'étonnant ; le coefficient d'efficacité d'un élément doit effectivement varier avec les conditions de milieu et, en particulier, avec l'équilibre minéral qui se trouve réalisé. Le caractère de généralité de la loi ne se trouve pas affecté par cette remarque.

Mais ce que je désire montrer ici, c'est que la loi de MITSCHERLICH établie sur et pour les plantes, en vue des besoins agricoles, s'applique aux animaux et vaut pour l'alimentation animale.

C'est ce qu'a très bien vu mon collaborateur M. LAVOLLAY. Voici ses chiffres d'après les expériences déjà citées sur le rat :

x (quantités de Mg pour 100 gr. de régime)	p (accroissements de poids correspondants)	$A - p$
55	100	0
30	84	16
15	63	37
2,5	15	85

Calculons les chiffres p d'après la formule $p = A (1 - e^{-cx})$ en affectant à c la valeur 0,28. L'on trouve :

POUR x	p CALCULÉ
55	97,1
30	85,6
15	62
2,5	14,8

Les différences en pour 100 avec les chiffres expérimentaux sont respectivement de : — 3 % ; + 1,9 ; — 1,6 ; — 1,3.

Les chiffres calculés d'après la formule de MITSCHERLICH en utilisant le coefficient 0,28 sont donc très voisins des chiffres expérimentaux.

L'on voit que, pour une teneur du régime de 55 milligr. de Mg pour 100 gr., elle prévoit un rendement de 97,1 %. La teneur de 55 milligr. serait-elle donc trop faible ? Il faut remarquer, je l'ai d'ailleurs déjà dit, qu'une différence de 3 % est inférieure à celle que l'expérience permet de sûrement discerner. Il faut aussi remarquer que la formule de MITSCHERLICH cesse d'être valable lorsqu'on s'approche de la limite supérieure de rendement A. Pour $P = A$ elle conduit en effet à une valeur de x infinie.

Il nous est d'ailleurs loisible de calculer que, pour obtenir une croissance de :

99 % il faudrait	71 milligr. Mg pour 100 gr.
99,5 % il faudrait	82 milligr. Mg pour 100 gr.
99,9 % il faudrait	107 milligr. Mg pour 100 gr.

L'on peut donc doubler la dose de magnésium du régime, la faire passer de 55 milligr. à 110 et n'obtenir qu'une faible augmentation de la croissance, une augmentation d'environ 3 %. Et l'expérience est bien d'accord avec ces prévisions théoriques.

Ainsi, l'on peut transposer dans l'étude de la croissance et de la production des animaux, une loi établie en vue du calcul des besoins des plantes en engrais et, par conséquent, de la production végétale.

Mais nous allons voir maintenant que l'on peut substituer à la formule de MITSCHERLICH une autre équation. Je traiterai encore de ce point à la lumière des recherches faites à mon laboratoire par M. LAVOLLAY.

Lorsque l'on examine la courbe qui exprime la croissance d'un organisme en fonction de la concentration x d'un élément dans le milieu nutritif, l'on voit que cette courbe est d'abord sensiblement linéaire, puis elle s'incurve, revêt une allure logarithmique, enfin elle devient parallèle à l'axe des abscisses : l'on a atteint des valeurs de x qui sont pratiquement indifférentes. Je ne m'occupe pas de ce que devient la courbe lorsque des accidents toxiques commencent à se manifester.

Dans la partie rapidement ascensionnelle de la courbe, la croissance est fonction directe de x

$$p = kx.$$

Au-delà, lorsque la courbe commence son inflexion, qu'on se rapproche par conséquent de la dose optima, l'on peut rendre compte du phénomène par une équation de la forme :

$$p = kx^{\frac{1}{q}}. \quad (1)$$

Cette formule et celle de MITSCHERLICH

$$p = A (1 - e^{-ax}) \quad (2)$$

sont-elles compatibles ?

Autrement dit, si le rendement peut être exprimé par la formule (2), est-il possible de le représenter aussi par la formule (1) ?

Or l'on trouve qu'entre certaines limites de x il est possible de choisir des valeurs de k et q , d'une part, de A et c , d'autre part, telles que les deux fonctions prennent des valeurs voisines. Autrement dit, il est possible de choisir les constantes k et q , A et c de telle façon que les deux courbes se superposent sensiblement.

Nous pourrions, en utilisant des chiffres expérimentaux recueillis dans la littérature, vous montrer la réalité de ce qui est ici avancé ; mais pour ne pas abandonner le magnésium qui fait l'objet de cette conférence, je choisirai d'abord parmi les exemples que LAVOLLAY fournit, ceux dans lesquels intervient précisément le magnésium.

Voici des chiffres relatifs à des rendements en *Aspergillus* d'après CANALS :

CONCENTRATION EN Mg (milligrammes pour 100 grammes)	RENDEMENTS en poids sec
2	1,987
4	3,700
10	3,965
50	4,662
100	2,955
300	2,410

Pour la teneur de 2 milligr. Mg on a :

$$p = 993x$$

Pour 4 milligr. :

$$p = 925x$$

Entre 4 et 50 milligr. :

$$p = 320x^{0,1}$$

relation qui est de la forme

$$p = kx^{\frac{1}{q}}$$

Pour

$$\frac{1}{q} = \frac{1}{10},$$

le calcul, d'après les chiffres expérimentaux, assigne à k les valeurs : 324 ; 317 ; 317.

Voici des chiffres relatifs à des rendements en *Oidium lactis*, d'après LINOSSIER :

Mg (en milligrammes pour 100 grammes)	RENDEMENTS
0,5	60
1	102
2,5	277
5	313
10	326

Pour $x = 0$ milligr., 5 on a :

$$p = kx \quad k = 120.$$

Pour $x = 1$ on a :

$$k = 102.$$

Pour les valeurs de x comprises entre 2,5 et 10 milligr. on a :

$$p = kx^{\frac{1}{q}} \quad k = 65 \quad \frac{1}{q} = 0,14.$$

J'emprunterai aussi des chiffres à un travail que nous avons fait jadis Gabriel BERTRAND et moi, à propos de l'action du manganèse sur l'*Aspergillus* :

Mn (en milligrammes pour 100 grammes)	RENDEMENTS
10	2,190
25	2,380
100	2,700
500	2,765
1.250	2,510

Les chiffres expérimentaux vérifient sensiblement la formule $p = 1,8 x^{0,09}$.

Voici enfin un exemple emprunté aux expériences mêmes de LAVOLLAY sur le rat

Mg (en milligrammes pour 100 grammes)	CROISSANCE RELATIVE (animaux mâles)
55	100
30	88
15	67

Les chiffres vérifient la formule $p = 26 x^{0,36}$

Mg (en milligrammes pour 100 grammes)	CROISSANCE RELATIVE (animaux femelles)
55	100
30	84
15	63

Les chiffres vérifient la formule $p = 25 x^{0,35}$

La formule de MITSCHERLICH est de même vérifiée par ces déterminations :

$$p = 100 (1 - e^{-0,026x}).$$

L'on peut donc substituer, à celle de MITSCHERLICH, la formule :

$$p = kx^{\frac{1}{q}}$$

Je n'ai examiné dans cet exposé que l'influence de l'élément magnésium et de sa concentration dans un milieu nutritif sur la croissance d'un végétal inférieur, d'une plante chlorophyllienne ou d'un animal. Mais il est évident que beaucoup d'autres problèmes se

pressent devant l'esprit. Une croissance, une formation de matière vivante, c'est, à notre œil de chimistes, un phénomène chimique complexe, c'est une résultante de réactions et l'on peut disséquer la question en cherchant quelle est l'influence de l'élément étudié sur les divers processus synthétiques, sur la formation de tel ou tel principe immédiat. Le programme de telles recherches est en voie d'exécution.

Autre chose encore. Dans l'aliment qui lui est offert, le végétal ou l'animal ne prélève qu'une fraction de tel élément et l'on peut se proposer d'examiner quels rapports s'établissent entre les quantités offertes, de magnésium par exemple, et les quantités fixées. Ce sont ces quantités fixées qui offrent seules un réel intérêt biochimique. C'est pour cette raison que j'avais proposé jadis de définir les coefficients d'utilité spécifique des éléments d'après ces quantités.

Comparant quantités offertes et quantités fixées, LAVOLLAY a vu que la concentration de l'élément fixé dans l'organisme dépend de la concentration x dans le milieu nutritif (dans un intervalle délimité des valeurs de x) suivant une loi de la forme déjà énoncée :

$$y = kx^{\frac{1}{q}}$$

loi qui est de la même forme que celle qui, d'après FREUNDLICH, régit la fixation d'un cation sur un adsorbant, sur une permutite par exemple, ou sur le complexe argilo-humique des sols. Ainsi se rencontrent dans leur manière d'être la matière vivante et la matière inanimée.

Je m'excuse d'avoir devant vous envisagé la biochimie sous un jour inhabituel, de m'être saisi du problème chimique compliqué qu'est la croissance d'un être en fonction d'un élément donné et de ne point l'avoir disséqué en une série de problèmes partiels plus spécifiquement chimiques. Ceci répondait à certaines de mes préoccupations du moment et je vous remercie d'avoir bien voulu les suivre de façon si attentive et bienveillante.

M. JAVILLIER,

Professeur à la Sorbonne
et au Conservatoire national des Arts et Métiers,
Membre de l'Institut.

**Etude du pouvoir anesthésique d'échantillons
de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol,
de provenances diverses.**

A plusieurs reprises, l'identité d'action physiologique ou pharmacodynamique de substances médicamenteuses de même formule chi-

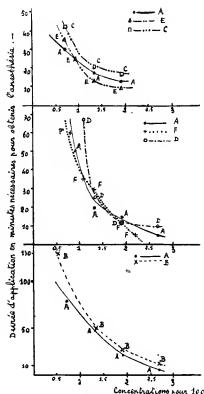


FIG. 1

mique, mais de fabrication différente, a été mise en discussion (¹). Un nouveau cas nous a été soumis. Il s'agit des différences dans

1. Citons simplement les constatations faites avec la caféine, par Jeanne DESGREZ (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1925), avec la théobromine, par Pierre RÉGNIER et CHOMETTE (d'après P. CORDIER, *Union pharmaceutique*, 1930, 71, p. 321) et avec la strychnine, par J. C. WARD, J. E. MUNCH et F. E. GARLOUGH (*Journ. amer. pharm. Assoc.*, 1936, 25, p. 590; 1937, 26, p. 129). Notons surtout les constatations faites, précisément avec la novocaïne, au laboratoire de M. E. FOURNEAU, par M. et M^{me} TREFOUËL et BARRELET (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, 37, p. 184, 240).

l'activité anesthésique locale que présenteraient, en clinique, des échantillons de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol de provenance diverse (2).

Nous avons donc examiné six échantillons de cette substance, pro-

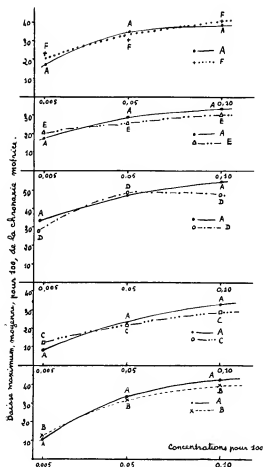


FIG. 2

venant tous de maisons réputées et, parmi eux, le corps type : novocaïne (BAYER). Tous ces échantillons présentent les caractères indiqués par le *Codex* : même point de fusion (155° - 156°), au tube de

2. Tout récemment, à l'occasion de la présentation d'une note sur un cas de sensibilisation épidermique à la novocaïne (J. DECOURT et J. GUILLEMIN : *Soc. méd. des Hôpitaux*, séance du 10 février 1939), M. HAGUENAU a souligné l'existence de sensibilisation différente suivant les marques de « novocaïne ».

THIELE, soit pour une substance seule, soit pour le mélange, à parties égales, de deux substances pulvérisées ; même degré de solubilité dans l'alcool à 95° (0 gr. 035 à 0 gr. 037 pour 1 cm³ de solution saturée) et dans l'eau distillée (0 gr. 626 à 0 gr. 638 pour 1 cm³ de solution saturée); même insolubilité dans l'éther. Titrés par la

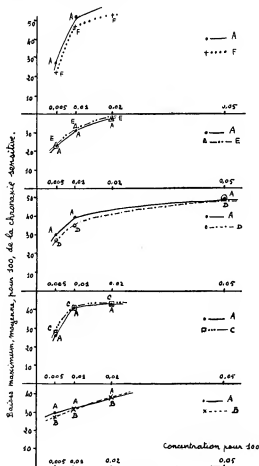


FIG. 3.

méthode de CHARPENTIER-VOLHARD, et par celle d'ABILDGAARD et SCHOU⁽³⁾, les divers échantillons contiennent la même proportion, soit de Cl H, soit de base.

Les solutions aqueuses à 1 pour 20.000, traitées par la réaction de CHÉRAMY⁽⁴⁾, présentent exactement la même coloration orangée, et

3. J. ABILDGAARD et S. A. SCHOU. *Dansk Tidsskrift for Farmaci*, 1931, 5, p. 129.

4. P. CHÉRAMY. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924, (7^e s.), 30, p. 408.

celles à 1 % présentent, par la méthode colorimétrique de MICHAËLIS, le même pH : 5,8.

Par les essais chimiques et physiques il était donc impossible de distinguer un échantillon de l'autre, sauf toutefois en ce qui concerne la cristallisation : l'un des échantillons (D) se présente en petits cristaux parallépipédiques, alors que tous les autres se présentent en fines aiguilles ou lamelles.

Les résultats pharmacodynamiques suivants ont été trouvés en utilisant, avec des solutions extemporanées, les techniques indiquées.

1° *Technique s'adressant à la cornée du lapin* (5) : Le chlorhydrate de cocaïne, ayant la valeur 1, les divers échantillons ont la valeur : A : 0,15 ; B : 0,18 ; C : 0,15 ; D : 0,11 ; E : 0,14 ; F : 0,13.

2° *Technique s'adressant à la peau de grenouille* (6) : Le tableau suivant donne, en fonction de la concentration, les temps, en minutes, nécessaires pour réaliser l'anesthésie complète.

Pour éviter l'influence des facteurs extérieurs (notamment de la saison), à chaque essai l'échantillon A servait de témoin, et les expériences étaient poursuivies sur des animaux du même lot.

CONCENTRATION pour 100	DURÉE D'APPLICATION, EN MINUTES, nécessaire pour obtenir l'anesthésie						
	A	B	F	A	D	E	C
0 gr. 545.	"	130					
0 gr. 681.	80	"	"	"	"	35	42
0 gr. 817.	"	"	60	"	"	30	
0 gr. 954.	"	"	"	50	"	25	
1 gr. 090.	"	"	35	"	68		
1 gr. 362.	50	50	30	20	25	14	20
1 gr. 908.	20	25	12	15	12	10	15
2 gr. 180.	"	"	5	"	"		
2 gr. 725.	6	11	"	5	10		
Nombre d'animaux utilisés. . .	60		148			104	
Époque de la recherche	Juin 1937.		Décembre 1937.			Février 1939.	

3° *Technique s'adressant au nerf moteur* [Sciatique-gastrocnémien de *Rana esculenta* (7), (8)] : Chaque échantillon a été étudié, com-

5. J. RÉGNIER. *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1925.

6. B. GRAMACCIONI : *Arch. internat. Pharmac. et Thér.*, 1931, 40, p. 357. Cette technique est décrite dans la note suivante (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, 47, sous presse, p. 140-142).

7. J. RÉGNIER. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1929.

8. J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER. *Journ. Physiol. et Path. génér.*, 1938, 36, p. 629 et p. 1021.

parativement à l'échantillon A, par la méthode des « cuves couplées » (*).

CONCENTRATION pour 100	BAISSE MAXIMUM, MOYENNE, POUR 100, de la chronaxie motrice									
	A	B	A	C	A	D	A	E	A	F
0 gr. 003.	"	"	"	"	34,3	28,5				
0 gr. 005.	10,5	11,8	8,6	11,5	"	"	17	20	18,8	24,1
0 gr. 05.	34,7	33,5	23,2	22,5	48,5	49	29,3	26,3	35	30,6
0 gr. 10.	42	39	33,5	29	55	47	34,7	30	39,3	40,5

4° Technique s'adressant au nerf sensitif itératif [sciatique-réflere croisé, de *Rana esculenta* (?)] : Il a été procédé, en même temps, sur deux séries d'animaux du même lot, à l'étude d'un échantillon et à celle de l'échantillon A :

CONCENTRATION pour 100	BAISSE MAXIMUM, MOYENNE, POUR 100, de la chronaxie sensitive.									
	A	B	A	C	A	D	A	E	A	F
0 gr. 005.	30	27	26,1	27,8	30,5	28,5	23	23,5	28	22
0 gr. 01.	32	31,7	40,7	40,9	40	35	31	33,7	52	47,2
0 gr. 02.	37,2	37,2	43,5	43,5	"	"	37	37	60	53,7
0 gr. 05.	"	"	"	"	50	50				

De ces résultats et des courbes (fig. 1, 2 et 3) qui les traduisent, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Etant donné le degré d'approximation des techniques utilisées et l'ensemble de nos essais, il n'est guère possible de distinguer entre elles les actions anesthésiques locales des différents échantillons de chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol étudiés.

Certes, sur la cornée du lapin, l'échantillon B se distingue légèrement en plus, et l'échantillon D se distingue légèrement en moins. Ces résultats se retrouvent, atténués cependant, sur la peau de grenouille. Mais, le corps étudié étant un médiocre anesthésique de surface et n'étant, de ce fait, généralement pas utilisé en application sur les muqueuses, c'est évidemment l'action sur les fibres nerveuses qui doit nous importer.

Or, par la méthode chronaximétrique, aussi bien sur le nerf moteur

que sur le nerf sensitif, nous ne voyons aucune différence importante entre les divers échantillons.

Nous devons donc conclure, de nos essais, et en particulier de ceux poursuivis sur les nerfs, que les différences d'activité signalées en clinique, si elles existent vraiment, tiennent, vraisemblablement, à une toute autre cause qu'à une différence de constitution ou de pureté des échantillons étudiés.

Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER, René HÉNON.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
à Boulogne-sur-Seine.)

Au sujet d'une méthode de mesure des anesthésies produites sur la peau de grenouille.

Comme nous l'avons exposé, avec R. HÉNON, dans une note précédente (1), nous avons utilisé, pour comparer l'activité anesthésique locale de divers échantillons de chlorhydrate de paraaminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, une technique pharmacologique proposée et utilisée depuis longtemps (2), codifiée à nouveau par A. RABBENO (3), reprise par Bianca GRAMACCIONI (4), puis par d'autres auteurs italiens (5), et qui s'adresse à l'anesthésie superficielle de la peau de grenouille.

Nous voulons, dans la note présente, exposer les détails de la technique décrite par B. GRAMACCIONI et nous rendre compte de ses limites d'erreurs :

On suspend, pattes postérieures pendantes, en atmosphère humide, une grenouille décapitée au-dessus du maxillaire inférieur (de telle sorte que la moelle soit parfaitement respectée) et lavée à l'eau de conduite. Après un quart d'heure environ de repos, on sèche la face externe de l'une des cuisses et on pose à cet endroit un rectangle (1 cm. × 1 cm. 5) de coton hydrophile, imprégné de la solution anesthésique. Au bout d'un temps soigneusement déterminé, on

1. J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER et R. HÉNON. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 121.

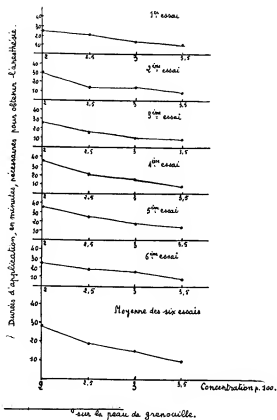
2. Pour la bibliographie de cette question, voir J. RÉGNIER. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1929, p. 23.

3. A. RABBENO. *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1930, **39**, p. 19.

4. B. GRAMACCIONI. *Arch. int. Pharm. et Thér.*, 1931, **40**, p. 357.

5. A. PATANIA. *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1936, **11**, p. 202, et F. CAVALLI et A. PATANIA. *Boll. Soc. ital. Biol. sperim.*, 1937, **12**, p. 127.

applique, à la même place, un petit disque de papier filtre (0 cm. 7 de diamètre) imprégné d'acide acétique normal. Si, au bout d'une minute exactement, on n'a pas obtenu le réflexe (relèvement de la patte), on considère l'anesthésie comme complète. Dans ce cas, par application d'un disque acide sur l'autre cuisse, à l'endroit symétrique, on vérifie que l'animal est toujours excitable.



Après un essai préliminaire qui permet de connaître approximativement le temps minimum nécessaire pour obtenir l'anesthésie avec la solution à étudier, on serre le problème en préparant de même 4 à 5 animaux d'expériences. On laisse pendant un certain temps, sur la première grenouille, un rectangle de coton imprégné de solution anesthésique, et on fait l'essai d'excitation à l'acide ; un autre rectangle identique est laissé un peu plus longtemps sur le second animal ; un troisième rectangle semblable est laissé encore plus longtemps sur le troisième sujet et ainsi de suite. En principe, quand

l'anesthésie doit se manifester dans les dix premières minutes, les épreuves diffèrent d'une minute. Si elle doit apparaître entre la dixième et la vingtième minute, on effectue les expériences toutes les deux minutes. Si elle doit apparaître entre la vingtième et la soixantième minute, on laisse écouler cinq minutes entre chaque vérification. Si elle ne doit apparaître qu'après une heure, on laisse écouler six minutes entre chaque vérification. On prend comme temps minimum d'anesthésie pour la solution considérée, le temps pendant lequel est resté posé le rectangle de coton imbibé de la solution anesthésique sur le premier animal dont la patte, anesthésiée, ne répond plus au stimulus chimique dans les conditions définies.

A l'aide de nombreuses préparations (une cinquantaine pour la détermination d'une dizaine de points) on peut tracer ainsi, pour un anesthésique donné, la courbe exprimant le temps minimum nécessaire pour obtenir l'anesthésie (en ordonnées), en fonction de la concentration (en abscisses).

Selon B. GRAMACCIONI, cette méthode serait supérieure à toutes celles qui ont été proposées pour connaître la force d'efficacité relative des anesthésiques locaux sur les terminaisons nerveuses et ne donnerait pas d'erreurs supérieures à $\pm 5\%$. Les courbes obtenues avec divers anesthésiques locaux seraient tout à fait régulières, de forme hyperbolique, obéissant à trois types d'expression, variables selon les substances anesthésiques :

$$1^{\circ} \text{ Novocaïne : } y = \frac{K_1}{x};$$

$$2^{\circ} \text{ Cocaïne } (^{\circ}) : y = K_1 + \frac{K_2}{x};$$

$$3^{\circ} \text{ Aल्पine, tutocaïne, stovaïne, eucaïne B : } y = \frac{K_3}{x + K_4}.$$

Nous donnons, ci-dessous, les résultats que nous avons obtenus à l'aide de six expériences complètes identiques, poursuivies à la même époque (avril 1938), sur plus d'une centaine de grenouilles (*Rana esculenta*) de même provenance, avec des solutions extemporanées de scurocaïne (chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol) à 2 gr., 2 gr. 5, 3 gr. et 3 gr. 5 %.

Nous avons suivi la technique indiquée en lui apportant quelques précisions de détails : réalisation d'une chambre permettant de conserver une humidité suffisante et d'atteindre facilement les préparations (panneau antérieur mobile), imprégnation régulière des rec-

6. A. RABBENO (Boll. Soc. ital. Biol. speriment., 1937, 12, p. 4 et Kongressbericht II des XVI Internationalen Physiologen Kongresses, Zurich, 1938, p. 182) a récemment complété ces données en rangeant la pantocaïne avec la novocaïne et la percaïne avec la cocaïne.

tangles uniformes de coton avec 4/10 de centimètre cube de la solution anesthésique.

CONCENTRATION des solutions		TEMPS MINIMUM POUR OBTENIR L'ANESTHÉSIE en minutes						
en grammes pour 100	en molécules par litre	1 ^{er} essai	2 ^e essai	3 ^e essai	4 ^e essai	5 ^e essai	6 ^e essai	Moyenne des temps pour les 6 essais
2	0,073	25	30	26	35	35	25	29
2,5	0,092	24	14	15	24	25	19	19
3	0,110	14	14	10	16	19	16	15
3,5	0,128	11	9	9	9	14	9	10

En nous appuyant sur les chiffres communiqués dans la note précédente (1), et sur ceux que nous présentons ci-dessus, nous arrivons aux constatations suivantes :

1° Les résultats obtenus avec la même solution anesthésique varient considérablement selon l'époque à laquelle est effectuée la recherche. Il faut donc, de toute évidence, procéder, comme nous l'avons fait, par comparaison simultanée, pour obtenir des résultats valables.

Ces observations confirment ce que l'un de nous a vu, dans ces dernières années, avec bien d'autres auteurs, sur la grenouille, par d'autres méthodes (7).

2° Bien que nous ayons pris les moyennes des temps minima d'anesthésie, pour chaque concentration semblable, on voit que, dans nos expériences, le phénomène ne suit pas régulièrement une loi mathématique aussi simple et aussi séduisante que la formule hyperbolique : $x.y = k$. On constate, en effet, que pour différents points situés dans la partie de la courbe où la loi serait la mieux applicable, le produit du temps (x) par la concentration (y) n'est pas constant. C'est ainsi qu'avec les valeurs présentées dans le tableau précédent (les temps étant comptés en minutes et les concentrations en molécules), on obtient les résultats suivants :

$29 \times 0,073$	2,12
$19 \times 0,092$	1,74
$15 \times 0,110$	1,65
$10 \times 0,128$	1,28

On voit donc que le produit diminue quand la concentration augmente, alors que, d'après les auteurs italiens, ce produit devrait avoir toujours sensiblement la valeur 2,4.

7. J. RÉGNIER et B. BRIOLET. *Journ. Physiol. et Path. génér.*, 1934, 32, p. 62.
J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, 205, p. 251.

En résumé, bien que nos résultats expérimentaux ne nous aient pas permis de retrouver la loi hyperbolique, même en nous appuyant sur des moyennes, nous considérons que la méthode décrite par les auteurs italiens est capable de donner des renseignements bien fondés et qu'elle pourra être utilisée avec profit.

Les résultats obtenus étant soumis à des causes d'erreur du même ordre que celles qui pèsent sur les autres techniques de mesure des activités anesthésiques locales, il sera bon d'effectuer des essais comparatifs, à la même saison et sur des animaux du même lot.

Enfin, puisque, dans la technique originale, les temps d'anesthésie indiqués ne sont, en fait, donnés que par la réponse d'une seule préparation, il sera bon, comme nous l'avons fait, d'atténuer l'influence des différences individuelles en prenant la moyenne de résultats donnés par plusieurs expériences complètes (six dans nos essais), expériences poursuivies concurremment dans les mêmes conditions.

Jean RÉGNIER, André QUEVAUVILLER, Louis FOURAULT.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
à Boulogne-sur-Seine.)

Recherches sur le mécanisme de l'action sensibilisante de la dihydrooxycodéinone vis-à-vis de l'acétylcholine.

Dans une note précédente (¹), nous avons montré le fort pouvoir potentialisateur exercé par la dihydrooxycodéinone vis-à-vis de l'acétylcholine. Un grand nombre d'auteurs expliquant, au moins en partie, l'action favorisante bien connue de l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholine par son pouvoir anticholinestérasique, le premier objet de ce travail sera de préciser le pouvoir antiestérasique de la dihydrooxycodéinone. Nous examinerons ensuite ce que devient son action favorisante, sur le muscle de sangsue, vis-à-vis d'autres substances que l'acétylcholine, et vis-à-vis de l'acétylcholine en présence d'autres tests que la préparation de sangsue.

LE POUVOIR ANTICHOLINESTÉRASIQUE DE LA DIHYDROOXYCODÉINONE.

Nous avons employé une *méthode biologique* suivant une technique empruntée à J. GAUTRELET (1936) : 2 cm³ de sérum de cheval sont

1. G. DASTUGUE et A. BRESSON. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, 47, p. 25-28.

additionnés d'une quantité donnée de l'alcaloïde dont on recherche le pouvoir antiestérasique ; après un contact de dix minutes à la température du laboratoire, on ajoute au sérum 1 cm³ d'une solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 1 p. 10.000. On laisse la réaction se poursuivre pendant soixante secondes ; on l'arrête à ce moment par addition de 7 cm³ d'une solution de sulfate d'ésérine à 1 p. 20.000. Le dosage de l'acétylcholine restante est ensuite pratiqué sur le muscle de sangsue éseriné.

En prenant pour base l'action antiestérasique du sulfate d'ésérine dissous dans le sérum à 1 p. 20.000, on constate que, pour obtenir des effets analogues, il faut élever la concentration en eucodal de 1 p. 1.000 à 1 p. 500.

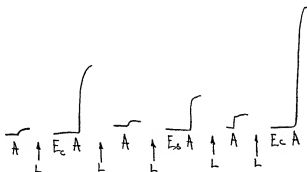


FIG. 1. — Muscle énérvé de sangsue.

A : acétylcholine à 1 p. 400.000.

Ec : eucodal à 1 p. 40.000.000.

Es : ésérine à 1 p. 40.000.000.

L : lavages.

Déjà un certain nombre d'auteurs, J. GAUTRELET et E. CORTEGGIANI, E. KAHANE et J. LÉVY, avaient souligné la disproportion existant dans certains cas entre l'action potentialisatrice d'une substance (surtout l'ésérine) et son pouvoir antiestérasique.

A notre tour, nous présentons une substance : la dihydrooxycodéinone dont le pouvoir sensibilisateur est de même ordre de grandeur que celui de l'ésérine et dont l'action antiestérasique est près de cent fois plus faible.

Toutefois, une objection importante pouvait être faite aux expériences précédentes. En effet, nous avons opéré jusqu'ici sur l'estérase du sérum. Mais on peut se demander s'il est légitime de conclure de façon identique de l'estérase du sérum à celle de la sangsue.

Nous avons donc été amenés à travailler également sur la cholinestérase du muscle de sangsue. La musculature, préparée suivant la

technique habituelle, était broyée finement au mortier avec 20 cm³ de solution de RINGER. On filtrait sur papier avant usage.

L'activité de cet extrait était telle que, dans des conditions identiques à celles du sérum de cheval, quinze à vingt minutes étaient nécessaires pour obtenir la destruction d'une même quantité d'acétylcholine. Or, l'addition, à cet extrait, de dihydrooxycodénone à la dose de 1 p. 20.000, protégeait l'acétylcholine avec une efficacité presque aussi grande que celle de l'ésérine à la même concentration.

Il nous a dès lors semblé que cette différence entre nos deux séries d'expériences (sérum de cheval et extrait de muscle de sangsue) pouvait donner lieu à une double interprétation.

a) *Origine différente de la cholinestérase* (dans un cas estérase du sérum, dans l'autre, estérase du muscle de sangsue) ; — E. KAHANE et J. LÉVY (1937) ont constaté que certains esters de choline, hydrolysés par l'estérase du muscle de sangsue, ne le sont pas par l'estérase du sérum. Il ne paraît donc pas, *a priori*, impossible qu'inversement, certains agents antiestérasiques actifs dans un cas deviennent inactifs dans l'autre.

b) *Temps différents d'action efficace*. — Dans un cas (sérum), destruction totale de l'acétylcholine en soixante secondes, dans l'autre (muscle de sangsue), en quinze ou vingt minutes. Le facteur temps (dépendant peut-être lui-même de la quantité d'estérase en jeu) n'interviendrait-il donc pas sans qu'il soit besoin même de faire appel à la différence d'origine des estérases ?

Pour trancher le problème, nous avons dilué le sérum de cheval au dixième, avec le liquide de RINGER. Nous avons ainsi obtenu une solution ne détruisant la même quantité d'acétylcholine (toutes choses restant égales par ailleurs) qu'après un contact de quinze minutes, comme il en est pour l'extrait de sangsue. Or, vis-à-vis de ce sérum dilué, il faut encore 1 p. 2.000 à 1 p. 1.000 d'eucodal pour obtenir une action antiestérasique de même ordre que celle de l'ésérine à 1 p. 20.000.

En résumé, en présence d'un extrait aqueux de sangsue (2 cm³ inactivant 1 cm³ d'une solution d'acétylcholine à 1 p. 10.000 en quinze minutes), l'action antiestérasique de l'eucodal est presque aussi marquée que celle de l'ésérine à 1 p. 20.000, c'est-à-dire qu'il y a protection presque totale.

En présence d'un sérum de cheval pur (2 cm³ inactivant la même quantité d'acétylcholine en soixante secondes), l'action antiestérasique de l'eucodal est environ dix à vingt fois plus faible que celle de l'ésérine.

En présence d'un sérum de cheval dilué au dixième (2 cm³ inactivant la même quantité d'acétylcholine en quinze minutes), l'action

antiestérasique de l'eucodal reste dix à vingt fois inférieure à celle de l'ésérine.

Sans vouloir tirer de ces expériences plus de conséquences qu'elles n'en comportent, il est cependant permis de se demander si la classification, faite par les auteurs, des diverses substances favorisantes de l'acétylcholine, d'après leur pouvoir protecteur vis-à-vis de l'estérase du sérum de cheval, peut être appliquée, sans restriction, au cas particulier de la sangsue.

Il semble également que l'on puisse admettre qu'une drogue, ayant

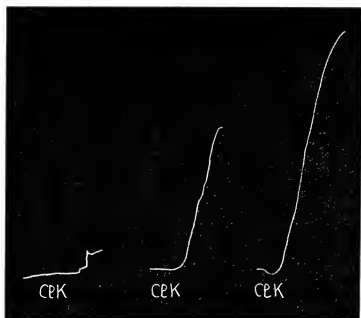


FIG. 2. — Muscle de sangsue énérvé.

Addition de cm^3 de CLK isotonique à 20 cm^3 de RINGER. Enregistrement pendant 10 minutes de la contraction produite. Entre chaque addition faite dans des conditions identiques, la préparation a été soigneusement lavée.

vis-à-vis du sérum de cheval un pouvoir antiestérasique beaucoup plus faible que celui de l'ésérine, serait encore capable de protéger de façon très suffisante l'acétylcholine contre l'estérase d'un extrait aqueux de sangsue.

A ce moment, ou bien l'on admettra avec E. KAHANE et J. LÉVY (1937) l'existence dans le muscle de sangsue d'une forme d'estérase non diffusible, ou bien on sera amené à penser que le facteur antiestérasique ne joue dans la potentialisation de l'acétylcholine qu'un rôle secondaire.

Continuant à essayer de découvrir le mécanisme de l'action favo-

risante de l'eucodal, nous devons encore nous poser deux questions essentielles :

1° L'action favorisante de la dihydrooxycodéine sur le muscle de sangsue s'étend-elle à d'autres substances que l'acétylcholine ?

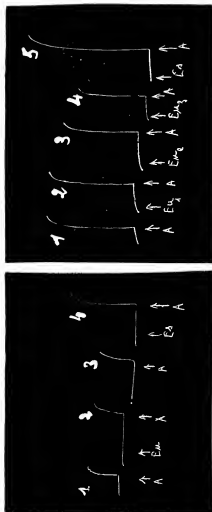


FIG. 3. — Muscles *rectus abdominalis* de grenouille.

A gauche : 1° Etalonnage avec acétylcholine à 1 p. 2.000.000.

2° Même dose d'acétylcholine en présence d'eucodal (1 p. 40.000) pendant six minutes.

3° Etalonnage.

4° Même dose d'acétylcholine en présence d'esérine (1 p. 100.000) pendant six minutes.

5° Etalonnage.

A droite : 1° Etalonnage avec acétylcholine 1 p. 2.000.000.

2° Même dose d'acétylcholine en présence d'eucodal (1/400.000).

3° Idem après eucodal (1 p. 20.000).

4° Idem après eucodal (1 p. 20.000).

5° Idem après eserine (1 p. 100.000).

CHLORURE DE POTASSIUM. — Sur les sangsues que nous avons employées, l'addition de 2 cm³ d'une solution de ClK isotonique au liquide de RINGER (20 cm³) ne nous a pas donné de réponses constantes. Dans la plupart des cas, malgré des lavages abondants, le muscle énérvé se sensibilise et ses réponses vont en croissant pour une même

dose de ClK. Aucun essai de sensibilisation par la dihydrooxycodéinone n'a pu être tenté.

CHLORURE DE BARYUM. — Etalonnages par addition de Cl_2Ba (1 p. 20.000 à 1 p. 40.000), pendant trois ou cinq minutes. Réponses à peu près constantes. Pas de sensibilisation par la dihydrooxycodéinone à 1 p. 200.000.

NICOTINE. — Etalonnages par addition de nicotine à 1 p. 1.000.000 pendant trois minutes. Pas de sensibilisation par la dihydrooxycodéinone à 1 p. 200.000.

VÉRATRINE. — Le sulfate de vératrine, à partir de 1 p. 5.000.000,

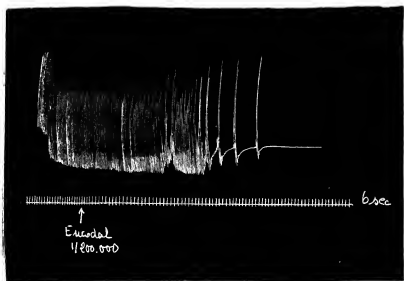


FIG. 4. — Ventricule isolé d'*Helix pomatia*.

Liquide de RINGER-CARDOT avec oxygène; action propre de l'eucodal à 1 p. 200.000. La chute de tonus (à droite) correspond à la mise en train de l'oxygène.

détermine des contractions rythmées, mais si irrégulières que nous n'avons pas vu, — étant donné le polymorphisme des réponses, — la possibilité d'étalonner de façon précise les préparations.

En résumé, cette partie de nos recherches sur laquelle nous comptions beaucoup et qui, expérimentalement, nous a arrêtés longtemps, s'est montrée particulièrement décevante. En effet, nous sommes amenés à signaler des faits, — comme l'impossibilité d'étalonner une musculature de sangsue au potassium et à la vératrine, — qui n'avaient nullement été mentionnés par les auteurs qui s'étaient occupés de la même question; ou bien même, des faits en contradiction avec les résultats d'expérimentateurs estimés: non

sensibilisation du chlorure de baryum et de la nicotine par l'ésérine.

Ces résultats sont-ils dus à ce que les expériences correspondantes ont été faites dans les jours chauds, au moment où la sensibilité des

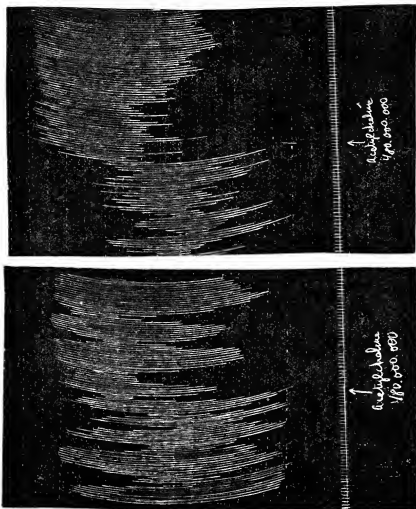


FIG. 5. — Intestin isolé de Lapin.
Action de la même dose d'acétylcholine (1 p. 80.000.000) avant et après addition d'eucodal (1 p. 20.000).

diverses sangsues est signalée par la plupart des auteurs comme notoirement instable, ou, au contraire, faut-il leur accorder une entière valeur, c'est ce que nous pourrions peut-être dire, aujourd'hui, si les circonstances nous avaient permis de poursuivre ce travail.

2° L'action favorisante de la dihydrooxycodéinone, vis-à-vis de l'acétylcholine, s'étend-elle à d'autres tests que celui de la sangsue ?

Muscle « rectus abdominalis » de grenouille. — Pas de sensibilisation vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 2.000.000 par la dihydrooxycodéinone à 1 p. 80.000, 1 p. 40.000, 1 p. 20.000 dans les mêmes conditions où l'ésérine à 1 p. 100.000 détermine une contraction acétylcholinique double de l'étalonnage.

Cœur isolé de « Helix pomatia ». — La dihydrooxycodéinone exerce une action toxique très marquée sur le cœur isolé, même 1 p. 1.000.000. Il n'est donc pas possible de reproduire avec cette substance les expériences de sensibilisation par l'ésérine à 1 p. 200.000 (JULLIEN, VINCENT et leurs collaborateurs, 1939).

Intestin isolé de lapin — La dihydrooxycodéinone n'élève le tonus de l'intestin isolé que pour de fortes concentrations (1 p. 5.000). Mais, employée de 1 p. 500.000 à 1 p. 20.000, cette substance ne favorise pas l'action de l'acétylcholine (1 p. 40.000.000 ou 1 p. 80.000.000).

Tension artérielle du lapin. — Nous relevons, ici, le protocole de deux expériences :

A. Lapin mâle, 3 K^o 300. On injecte dans la veine marginale de l'oreille 1 gr. 5 d'uréthane et, après quelques minutes, l'une des carotides est mise à nu.

10 h. 20 : Tension artérielle, 7 à 8 cm. de Hg.

10 h. 26 : Injection dans la veine marginale de 2/100 de milligramme d'acétylcholine. En vingt secondes, chute de la tension à 2 cm. 5 de Hg.

10 h. 40 : La tension artérielle a repris sa valeur initiale. A ce moment, injection intraveineuse lente (trente secondes) de dihydrooxycodéinone (0 milligr. 5 par kilogramme de poids). Augmentation très nette de l'amplitude des oscillations d'ordre respiratoire et baisse lente et très légère de la tension artérielle.

10 h. 44 : Injection intraveineuse d'acétylcholine à la même dose et dans les mêmes conditions que la première fois. La chute de tension artérielle a également la même valeur et se produit de façon identique.

10 h. 50 : Coagulation sanguine. Arrêt de l'inscription et fin de l'expérience.

B. Lapin mâle, 2 K^o 900. Uréthane par voie intraveineuse, 1 gr. 5.

10 h. 30 : Tension artérielle, 7 cm., 5 à 8 cm., 5 de Hg.

10 h. 38 : Injection dans la veine marginale de l'oreille de 1/100 de milligramme d'acétylcholine. La tension artérielle tombe à 3 cm. en vingt-cinq secondes.

10 h. 42 : La tension artérielle a repris sa valeur initiale.

10 h. 44 : Injection intraveineuse lente d'eucodal (0 milligr., 5 par kilogramme). On note, à nouveau, une augmentation très nette de l'amplitude des oscillations d'origine respiratoire.

10 h. 50 : Acétylcholine dans des conditions identiques à celles de la première injection (1/100 de milligramme). Même chute de tension artérielle à 3 cm. de mercure en une vingtaine de secondes. Même reprise de la valeur normale en une minute environ.

10 h. 53 : Tension artérielle, 7 cm., 5 à 8 cm., 5 de Hg. Injection intraveineuse de 20 milligr. d'eucodal. En quelques secondes, arrêt des mouvements respiratoires et mort de l'animal.

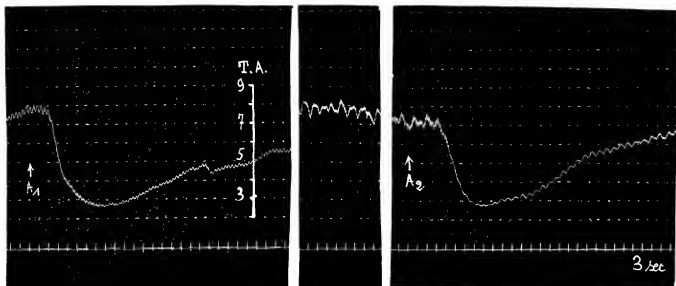


FIG 6. — Lapin mâle de 3 k^g 300. Anesthésie par injection intraveineuse de 1 gr. 5 d'urethane.

De haut en bas, tension artérielle prise à la carotide et temps de trois en trois secondes,

A gauche, injection intraveineuse de 2/100^e de milligramme d'acétylcholine.

Au milieu, tension artérielle cinq minutes et demie après l'injection d'acétylcholine et une minute et demie après l'injection intraveineuse de 0 millig. 5 d'eucodal (par k^g de poids).

A droite, trois minutes après l'injection d'eucodal, nouvelle administration d'acétylcholine identique à la première.

Ces deux expériences tout à fait concordantes nous permettent de conclure nettement que dans les conditions et aux doses précitées, l'eucodal n'exerce, *in vivo*, aucune action favorisante vis-à-vis de l'acétylcholine.

Par ailleurs, c'est à dessein que nous avons anesthésié plus ou moins complètement nos animaux avec une dose faible d'uréthane.

LAUNOY et NICOLLE (1930) ont, en effet, montré que l'injection intra-veineuse de morphine (0 gr., 01 à 0 gr., 005 par kilogramme) à des lapins anesthésiés par le chloralosane, le gardénal, l'uréthane ou le chloral, déterminait des phénomènes apnéiques graves, toujours mortels pour les lapins chloralosanés. De même, MALONEY et TARUM (1930) ont vu qu'après anesthésie par quelques barbituriques : néonal, phénobarbital, la morphine peut produire de l'embarras respiratoire et même la mort.

De fait, nous avons pu constater avec l'eucodal, à la dose de 0 milligr., 5 par kilogramme, une augmentation considérable de l'amplitude des mouvements respiratoires accompagnée d'une diminution de fréquence (20 à la minute), et à une plus forte dose (7 milligr. par kilogramme de poids), mort très rapide dans laquelle l'arrêt de la respiration précède l'arrêt des pulsations cardiaques.

D'ailleurs, nous pensons qu'à égalité de pouvoir potentialisateur, comparativement avec l'ésérine, cette dose de 0 milligr., 5 aurait dû être suffisante pour manifester une action sensibilisatrice possible de la part de l'eucodal (?).

CONCLUSIONS.

Le mécanisme précis de l'action potentialisatrice de l'ésérine restant encore à établir après bien des années de recherches, on ne s'étonnera sans doute pas que celui de l'eucodal soit encore bien obscur et il faut avouer que les faits que nous apportons sont surtout d'ordre négatif.

La dihydrooxycodéinone possède, vis-à-vis de l'estérase du sérum, un pouvoir antiestérasique faible ou tout au moins très inférieur à celui de l'ésérine.

Son action sensibilisante sur le muscle de sangsue, vis-à-vis d'autres substances admises par les auteurs comme étant sensibilisées par l'ésérine, reste très douteuse.

Son action sensibilisante, vis-à-vis de l'acétylcholine sur d'autres réactifs biologiques que le muscle de sangsue (muscle grand droit de

2. Jeanne LÉVY et Laŭa OLSZYCKA (1937) se sont assurées que chez le chien l'administration d'ésérine à la dose de 0 milligr., 2 par kilogramme entraînait une inhibition de l'estérase du sérum d'environ 30 à 50 % et que l'injection de plus fortes doses d'ésérine n'augmentait plus l'inhibition des estérases.

grenouille, cœur isolé de *Helix pomatia*, intestin isolé de lapin, tension artérielle), s'avère négative.

En résumé, le véritable point commun entre l'eucodal et l'ésérine nous paraît résider jusqu'ici dans leur pouvoir potentialisateur très intense, sur la préparation de sangsue, vis-à-vis de l'acétylcholine (*).

Gaston DASTUGUE, André BRESSON, Mounir GANDOUR.

(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Professeur : P. DODEL.)

Recherche du processus d'intoxication mis en œuvre dans le déséquilibre lipidique (*).

Des déséquilibres alimentaires variés peuvent, ainsi que nous l'avons montré, entraîner chez le pigeon — malgré la présence dans la ration de larges doses de vitamines B — l'apparition d'accidents polynévritiques comparables à ceux que l'on observe dans l'avitaminose B totale (1). Etudiant, avec DUFFAU, le déséquilibre alimentaire aigu d'origine glucidique, nous avons montré qu'il entraîne (ainsi que l'avitaminose B totale) une acidose avec imprégnation lactique importante du tissu musculaire, avec augmentation dans le muscle du taux des composés réducteurs glucidiques, des orthophosphates et du phosphore total acido-soluble (2). Dans les mêmes conditions, le déséquilibre minéral (causé par le sulfate de sodium) n'est suivi que d'une augmentation des composés réducteurs musculaires, alors que l'acide lactique, les orthophosphates et le phosphore total acido-soluble ne sont pas sensiblement modifiés (3) ; ces modifications nous paraissent liées à l'action alcalinisante du sulfate sodique. Quoi qu'il en soit, ces résultats, soulignant la complexité des processus d'intoxication qui accompagnent les polynévrites, nous ont conduit à rechercher les modifications tissulaires et sanguines liées au déséquilibre lipidique.

A cet effet nous avons soumis un lot de pigeons adultes de poids moyen de 350 gr. au régime à 50 % d'huile de ricin dont nous avons

3. Pour la bibliographie et les détails expérimentaux, nous prions le lecteur de se reporter à l'ouvrage récemment publié par l'un d'entre nous : G. DASTUGUE, *Etude critique et expérimentale du dosage de l'acétylcholine par les méthodes biologiques*, MALOINE, éditeur, Paris, 1940.

(*) Note présentée à la Société de Pharmacie, le 5 juin 1940.

1. R. LECOQ. *Déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux*, 2^e édition, Paris, 1939.

2. R. LECOQ et R. DUFFAU. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, 204, p. 449.

3. R. LECOQ et R. DUFFAU. *C. R. Ac. Sc.*, 1938. 207. p. 1013.

montré l'action déséquilibrante avec SAVARE (4) et dont nous rappelons la composition centésimale :

Peptone pancréatique de muscle	25
Huile de ricin.	50
Graisse de beurre.	4
Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL	6
Agar-agar.	8
Papier-filtre	2
Paraffine	5

Administré à la dose de 20 gr. par jour et complété par addition quotidienne de 4 gr. de levure de bière desséchée, source éprouvée de vitamines B, ce régime ne permet que des survies de quinze à vingt-cinq jours, les animaux succombant habituellement après avoir présenté des accidents polynévritiques. Le déséquilibre de la ration est ici dû à l'huile de ricin, car il suffit de remplacer cette source de lipides par de l'huile d'olive ou d'arachide, par exemple, pour observer, chez les pigeons qui reçoivent les nouveaux régimes, des survies pratiquement indéfinies.

Nous avons sacrifié nos animaux après quatre, six, sept, neuf, dix-sept et vingt jours, et les masses musculaires pectorales rapidement prélevées furent analysées selon les techniques précédemment utilisées (5). Par ailleurs, ayant constaté que l'imprégnation lactique des tissus du pigeon est suivie plus ou moins rapidement d'une chute de la réserve alcaline (6), nous avons prélevé systématiquement le sang des mêmes animaux et effectué ce dosage, suivant la méthode de VAN SLYKE. Les résultats, exprimés en milligrammes ou en centimètres cubes pour 100, sont donnés ci-après (7) ; nous y avons joint à titre de comparaison, les moyennes normales obtenues sur les pigeons soumis au régime naturel d'un mélange de graines et les moyennes obtenues sur des pigeons recevant 20 gr. d'un régime à 50 % d'huile d'arachide complété par addition quotidienne de 4 gr. de levure (Voir tableau suivant.) :

Comme on peut s'en rendre compte, les chiffres correspondant aux sujets normaux varient sensiblement avec le régime reçu. Une ration complète et équilibrée riche en lipides, renfermant 50 % d'huile d'arachide, entraîne notamment (par rapport aux pigeons aux graines) un enrichissement du muscle en acide lactique, une élévation légère du phosphore total acido-soluble et une diminution de l'acide créatinephosphorique, sans amener toutefois de modification de la réserve alcaline sanguine. Les chiffres trouvés sur six animaux pour

4. R. LECOQ et J. SAVARE. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, 498, p. 1540.

5. R. DUFFAU. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, 43, p. 577.

6. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 426, p. 226.

7. R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1940. 240, p. 457.

	PIGEONS au mélange de graines (moyenne)	PIGEONS recevant 20 gr. de régime à 50 %, d'huile d'arachide + 4 gr. de levure (moyenne) 10 jours	PIGEONS recevant 20 gr. de régime à 50 %, d'huile de ricin + 4 gr. de levure						
			4 jours	6 jours	7 jours	9 jours	17 jours	20 jours	Moyenne
Composés réducteurs gluci- diques totaux	143	198	187	170	122	160	138	141	153
Acide lactique	220	349	284	166	208	170	234	252	219
Orthophosphates	85	89	103	121	142	151	88	89	111
Acide créatine phosphorique	12	12	9	17	11	14	11	19	13,5
Acide adénylpyrophosphorique	27	16	4	8	7	10	13	8	8
Esters faiblement hydrolysables	18	19	12	18	20	26	22	19	19,5
Phosphore total acidosoluble	173	187	172	203	218	253	197	182	204,5
Réserve alcaline, en cm ³	53,2	54,7	54,0	53,8	38,3	46,5	34,7	40,9	44,7

cette dernière détermination furent respectivement en effet : 54,5 — 58,9 — 47,6 — 51,1 — 62,6 — 53,5.

Chez les animaux soumis au déséquilibre lipidique, nous enregistrons (ainsi que nous l'avons observé dans le déséquilibre glucidique) une augmentation très nette des orthophosphates ainsi que du phosphore total acido-soluble. Par contre, l'imprégnation lactique des tissus, très manifeste dans le déséquilibre glucidique, ne saurait être retenue ici, les chiffres trouvés étant sensiblement ceux des animaux soumis au mélange de graines et toujours très inférieurs au régime complet à base d'huile d'arachide. Les composés glucidiques varient peu, le taux d'acide créatinephosphorique n'est pas modifié, mais le taux d'acide adénylpyrophosphorique est notablement diminué.

Très rapidement, la réserve alcaline tombe au-dessous de la normale. Il semble donc bien que, dans le déséquilibre lipidique comme dans le déséquilibre glucidique, nous assistions, chez le pigeon, à des manifestations d'acidose. Mais la genèse de cette intoxication se trouvait étroitement liée à l'imprégnation lactique des tissus, dans le déséquilibre glucidique, alors que rien de semblable ne saurait être invoqué dans le déséquilibre lipidique.

Etant donnée la nature de ce déséquilibre, nous avons pensé que les corps cétoniques pouvaient intervenir, l'acidose se compliquant de cétose. Aussi avons-nous pratiqué des séries de dosages du bloc acétone (acétone + acide acétylacétique) et de l'acide β -hydroxybutyrique tant sur le muscle que sur le sang des pigeons soumis au régime des graines et aux régimes à 50 % d'huile d'arachide et d'huile de ricin. Nous donnons ci-après les chiffres trouvés en

utilisant la technique que nous avons précédemment exposée (*) :

	MUSCLE		SANG	
	Bloc acétone	Acide β -hydroxybutyrique	Bloc acétone	Acide β -hydroxybutyrique
Pigeons aux graines.	5,4	80,0	4,6	15,5
	6,4	62,8	5,4	17,0
	3,8	72,6	3,3	15,8
Pigeons au régime à 50 % d'huile d'arachide.	6,4	73,3	5,2	15,5
	7,6	65,5	4,4	17,5
	3,4	72,0	3,8	14,0
	4,3	73,2	4,9	13,2
Pigeons au régime à 50 % d'huile de ricin.	5,2	67,4	5,9	12,8
	4,5	72,0	5,5	15,6
	5,7	71,5	3,6	15,0
	6,6	52,0	4,2	16,5

Il est clair, dans ces conditions, qu'aucune cétose ne saurait être retenue et qu'actuellement le processus d'intoxication du déséquilibre lipidique nous échappe en partie. Sans doute faut-il trouver dans l'absence d'imprégnation lactique l'explication de ce fait d'observation que, chez le pigeon, les crises cérébelleuses sont fréquentes dans le déséquilibre glucidique, alors qu'elles ne s'observent que rarement et peu nettes dans le déséquilibre lipidique. Récemment d'ailleurs, nous avons pu constater chez un pigeon soumis au régime glucidique que les injections intramusculaires d'alcool préviennent en grande partie l'imprégnation lactique et corollairement suppriment les crises cérébelleuses.

CONCLUSIONS. — Les déséquilibres alimentaires lipidique et glucidique aboutissent à la production d'un terrain acidosique qui se traduit par une chute appréciable de la réserve alcaline et conditionne, chez le pigeon, les accidents polynévritiques, malgré la présence dans les rations de fortes proportions de vitamines B.

On observe, dans les deux cas, une élévation du taux des orthophosphates et du phosphore total acido-soluble musculaire et, seulement dans le déséquilibre lipidique, une chute accentuée de l'acide adénylpyrophosphorique.

Le processus de l'intoxication acide reste incomplètement connu dans le cas du déséquilibre lipidique, car les corps cétoniques dosés dans le sang et le muscle restent normaux, et le taux d'acide lactique ne saurait être mis en cause.

Raoul LECOQ.

(Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye).

8. R. LECOQ. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, 47, p. 87.

Les résultats sont exprimés en milligrammes pour 100 grammes.

Nouvelles recherches sur le principe amer de la liane-quinine (*Tinospora crispa*, Miers, Ménispermacées.)

L'un de nous exposait l'an dernier dans ce même *Bulletin* [7] qu'il avait réussi, avec M. R. PARIS, à obtenir, sous une forme plus satisfaisante et avec un rendement meilleur que ceux des premières tentatives [4], la *picrorétine*, principe amer de la liane-quinine sèche. De plus, certaines propriétés chimiques de la substance avaient pu être établies, en particulier sa nature d'hétéroside.

Les essais de cristallisation sont jusqu'ici demeurés infructueux malgré l'emploi de nombreux solvants, purs ou mélangés en proportions différentes, et malgré des fractionnements préalables par la méthode chromatographique.

On pouvait penser qu'une des impuretés possibles était la substance lipidique entrevue à plusieurs reprises au cours de l'étude antérieure [4], et dont nous avons isolé des échantillons suffisamment purs. Elle fond à 79-80° et donne, comme les stérols, la réaction de LIEBERMANN : c'est probablement une cire (*). La plante sèche en contient 2 à 3 %. Or, quelques expériences nous ont rapidement prouvé que sa solubilité dans les solvants organiques est analogue à celle du principe amer et que l'éther de pétrole la précipite en partie avec la picrorétine dans la solution éthéro-acétique extractive où les deux substances coexistent. Pour éliminer la cire, on peut utiliser l'action dissolvante de l'eau sur la picrorétine, action relativement faible dans les conditions habituelles, mais susceptible d'être accélérée mécaniquement :

6 gr. du produit brut tel qu'il est décrit [7] sont agités pendant deux heures avec 1.800 cm³ d'eau distillée ; une mousse abondante se forme. La filtration sépare alors une partie insoluble brune à peu près insipide (3 gr. 50 environ) et on obtient une solution jaune extrêmement amère (**). La picrorétine en est extraite par le chloroforme. A cet effet, nous avons tout d'abord concentré la liqueur, sous pression réduite, au 1/10 de son volume à peu près, ce qui provoquait au refroidissement un trouble notable ; on agitait à trois reprises avec du chloroforme (100 cm³, 50 cm³ et 50 cm³). Par la suite, ayant remarqué que les sels neutres précipitent la substance amère de sa solution aqueuse, nous avons appliqué avantageusement cette propriété à la première phase de la purification : on ajoute au liquide une quantité de sulfate d'ammonium suffisante pour préci-

1. Nous en faisons actuellement une étude succincte.

2. Il s'est dissous 2 gr. 50 de picrorétine brute, ce qui correspond à 2 gr. par litre d'eau.

piter la picrorétine (ce qui supprime tout chauffage nuisible et diminue les risques d'émulsion) et épuise aussitôt par le chloroforme la suspension de picrorétine. Après cet épuisement, la partie aqueuse ne présente plus d'amertume sensible : la picrorétine a donc été totalement précipitée et cédée au chloroforme.

La solution chloroformique déshydratée est concentrée à 30 ou 40 cm³ ; l'addition d'un excès d'éther de pétrole rectifié (fraction passant au-dessous de 50°) y provoque un précipité floconneux qu'on centrifuge et sèche dans le vide. Le rendement est d'environ 25 % du produit brut initial (3).

Bien qu'elle soit presque blanche, la picrorétine ainsi purifiée n'a toujours pas de point de fusion précis : la fusion pâteuse commence vers 110° et ce n'est que vers 170° qu'on obtient, immédiatement, au bloc MAQUENNE, un liquide tout à fait transparent. Peut-être sommes-nous en présence d'un mélange de corps voisins très difficiles à séparer, comme certains hétérosides cardiotoniques ; c'est ce que nous nous proposons de rechercher par la suite.

L'analyse élémentaire indique la composition suivante :

$$\text{C } \% = 59,74 \quad \text{H } \% = 7,02 \quad \text{O } \% \text{ (par différence)} = 33,24$$

Le poids moléculaire, déterminé par cryoscopie dans le camphre, suivant la technique de J.-F. DURAND [3], est situé aux environs de 400.

Il existe à peu près 0,5 % d'oxhydrides acétylables décelés, comme pour le produit brut (qui en renferme 0,8 % [7]), par la méthode DELABY-SABETAY. Le dosage des groupements méthoxyle par micro-ZEISEL fournit un indice voisin de 72.

Plusieurs réactions colorées sont généralement données comme caractéristiques de la picrotoxine, principe amer extrait d'une autre Ménispermacée, la coque du Levant. Essayées sur la picrorétine, certaines se sont montrées positives : c'est ainsi que l'addition d'une goutte de solution à 20 % d'aldéhyde benzoïque dans l'alcool absolu et d'une goutte d'acide sulfurique concentré produit une teinte violette ; avec l'aldéhyde anisique, on obtient une coloration rose violacé. Faut-il supposer la présence d'une petite quantité de picrotoxine, insuffisante pour conférer une toxicité appréciable ? Nous croyons plutôt que ces réactions, pourtant appliquées aux recherches toxicologiques [2] [6], ne sont pas d'une spécificité rigoureuse. D'autres aldéhydes ont été essayés : en milieu sulfurique concentré, la vanilline donne avec la substance amère une coloration violet foncé ;

3. Notons que certains auteurs ont employé des méthodes semblables pour la préparation de principes amers : condurangine [40, 5], vincéttoxine [4], offrant avec la picrorétine de nombreuses analogies.

il en est de même du pipéronal ; la vanilline chlorhydrique conduit à une teinte mauve rosé très pure. Quant à la réaction de LIEBERMANN, elle est aussi intense qu'avant la purification.

La recherche de l'action hémolytique a été réalisée dans les conditions habituelles : la picrorétine de la plante sèche ne provoque aucune hémolyse à la concentration de 1/400 (globules de mouton et de cheval).

Enfin, pour avoir quelque précision sur la teneur réelle de la plante en picrorétine, nous avons effectué un dosage gustatif de l'amertume suivant la méthode de WASICKY [9] récemment modifiée par SCHENCK et GRAF [8] à propos de la laitue vireuse. La sensibilité à l'amertume variant selon les individus, plusieurs sujets ont procédé à des dégustations comparatives suffisamment espacées. Les expériences portaient à la fois sur des solutions aqueuses de picrorétine purifiée et sur des macérés de *Tinospora* obtenus par agitation mécanique de la drogue en poudre fine avec des quantités d'eau renouvelées jusqu'à épuisement total. Les liqueurs étaient ensuite diluées progressivement dans des proportions connues et soumises à l'appréciation des sujets pour déterminer dans chaque cas l'extrême limite de l'amertume perceptible. On aboutit aux résultats suivants :

SUIJETS	CONCENTRATION LIMITE	
	de la solution de picrorétine	du macéré de liane
1.	1/3.875.000	1/42.500
2.	1/3.500.000	1/40.000
3.	1/1.000.000	1/10.000

On en conclut aisément que la teneur de la liane-quinine sèche en substance amère est légèrement supérieure à 1 %. Le procédé d'extraction adopté, qui nous permet d'isoler 8 à 10 gr. de picrorétine brute par kilogramme de plante sèche, paraît donc convenable en raison des pertes qu'entraînent forcément les diverses manipulations.

*
* *

Parallèlement à cette étude, nous avons entrepris des essais sur la substance amère isolée de la plante *fraîche*. La liane-quinine dont nous disposons est originaire du Laos (région de Saravane) et traitée par l'un de nous non loin du lieu de récolte.

Avant même la mise au point de la nouvelle méthode, un échantillon de principe amer a pu être préparé suivant la technique de MARANON déjà utilisée dans nos expériences antérieures [4] : la plante, stabilisée par l'alcool, fournit un extrait (4 % de la drogue fraîche) qui fut épuisé par l'eau froide ; après défécation par l'acétate basique de

plomb, adsorption du principe amer sur du noir animal et élution par le chloroforme, on obtint une résine assez foncée ; une dissolution dans le méthanol et l'addition d'éther, qui élimina une substance brune par précipitation, aboutirent à un produit résineux jaune clair, non hygroscopique et facilement pulvérisable, contrairement à ce que nous avons constaté avec la plante sèche. La substance ainsi obtenue (0,6 % des tiges fraîches) fond nettement au bloc MAQUENNE à 148°-149°.

L'analyse élémentaire a donné :

C % = 55,73 H % = 7,48 O % (par différence) = 37,09

Par cryoscopie dans le camphre, on peut situer le poids moléculaire vers 600.

La proportion d'oxhydrides acétylables est voisine de 0,6 %, l'indice de méthoxyle d'environ 46.

Si on examine en lumière de Wood une solution de principe amer à 0,5 % dans l'alcool absolu, on constate une belle fluorescence bleue. La même solution présente une absorption continue des rayons ultraviolets, qui commence à 3.125 Å et devient totale à 2.175 : la substance est donc transparente à ces rayons.

Les réactions colorées précédemment décrites et analogues à celles de la picrotoxine sont encore plus nettes qu'avec la picro-rétine de la plante sèche. Par contre, la réaction de LIEBERMANN n'est pas aussi caractéristique. Enfin, à la concentration de 1/400, la substance provoque une légère hémolyse des globules de cheval.

Nous essaierons, bien entendu, d'extraire par la méthode adoptée le principe amer de la plante fraîche, mais on voit dès maintenant qu'il est possible d'isoler, suivant l'état de la liane, deux produits assez dissemblables.

CONCLUSIONS.

La picro-rétine, principe amer retiré des *tiges sèches* de la liane-quinine, a été purifiée par élimination de la substance lipidique qui souille le produit brut. Grâce à un dosage gustatif de l'amertume, nous avons montré qu'il existe dans la drogue 1 % environ de picro-rétine et que, par conséquent, la méthode choisie pour son extraction permet d'en isoler la majeure partie. La molécule a été évaluée et certains de ses constituants décelés par des dosages. On peut remarquer, en outre, que la picro-rétine purifiée donne, avec les aldéhydes, des réactions colorées analogues à celles de la picrotoxine, principe amer de la coque du Levant.

De la *plante fraîche*, la substance amère a pu être isolée sous une forme satisfaisante.

Nous en avons fait, comme pour celle de la liane sèche, une étude sommaire qui paraît assez significative : d'après les divergences des chiffres obtenus dans plusieurs déterminations parallèles (points de fusion, ordre de grandeur des poids moléculaires, teneurs en méthoxyles), on peut admettre, « *a priori* », que *les deux principes ne sont pas identiques*, mais les circonstances ne nous permettent pas, pour l'instant, d'approfondir cette comparaison comme nous l'aurions désiré.

Lucienne BEAUQUESNE,

Docteur en Pharmacie.
Faculté de Pharmacie de Paris.

André VIALARD-GOUDOU,

Pharmacien supérieur.
Institut Pasteur de Saïgon.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BEAUQUESNE (L.). Recherches sur quelques Ménispermacées médicinales des genres *Tinospora* et *Cocculus*. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1937, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, **45**, p. 7.
- [2] COREIL (F.). Etude toxicologique de la coque du Levant et de la picrotoxine. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Montpellier, 1929.
- [3] DURAND (J. F.). Sur la cryoscopie dans le camphre. *Bull. Soc. chim.*, 1937, (5^e s.), **4**, p. 67.
- [4] GAGER (R.) et ZECHNER (L.). Ueber Vincetoxin. *Arch. d. Pharm.*, 1938, **276**, p. 431.
- [5] KERN (W.) et MONSEN (H.). Ueber die Inhaltstoffe der Kondurangorinde. *Arch. d. Pharm.*, 1938, **276**, p. 463.
- [6] LECOQ (H.). La recherche de la picrotoxine en toxicologie. *Journ. Pharm. Belg.*, 1938, **20**, p. 305.
- [7] PARIS (R.) et BEAUQUESNE (L.). Sur le principe amer de la liane-quinine (*Tinospora crispa* Miers). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, **46**, p. 73.
- [8] SCHENCK (G.) et GRAF (H.). Die Bitterstoffgeschmackbestimmung der Bitterstoffe des Milchsafte von *Lactuca virosa*. *Arch. d. Pharm.*, 1939, **277**, p. 257.
- [9] WASICKY (R.), STERN (G.) et ZIMET (M.). Die Wertbestimmung von Bitterdrogen. *Bull. Fédér. intern. pharmaceut.*, 1931, **42**, p. 92.
- [10] ZECHNER (L.). Ueber Condurangin. *Pharm. Mon.*, 1938, **49**, p. 96

NOTICE BIOGRAPHIQUE

ALEXANDRE DESGREZ (1)

(1863-1940)

Le professeur DESGREZ est né à Bannes, près de Langres, le 15 juillet 1863. Champenois par son père, il passa son enfance à Cintrey, petit village de la Haute-Saône, d'où sa mère était originaire. Ses parents, qui n'avaient pas de fortune, mirent leur ambition à lui faire acquérir les notions que l'on pouvait, à cette époque, demander à l'enseignement primaire. A treize ans il fut envoyé à Besançon, au collège Saint-François-Xavier, où se donnait un très bon enseignement littéraire. Malheureusement, son père qui était heureux de trouver dans les succès de son fils de grandes satisfactions, mourut dès 1881. Sa disparition ayant rendu toute nouvelle dépense impossible, le jeune homme dut s'orienter vers la carrière qui exigerait les moindres sacrifices. Ainsi fut-il amené à entrer dans une petite pharmacie de sa région (Morey, puis Jussey) pour les trois années de stage réglementaire. Au moment de la scolarité, il dut opter entre l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris et l'Ecole préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Besançon. Paris aura toujours le privilège d'exercer une attraction puissante sur la jeunesse, que l'objet de ses rêves soit la simple distraction ou la légitime et noble ambition de s'élever par le travail. Mais les distractions exigent des dépenses auxquelles notre étudiant ne devait pas songer. Il se laissa donc guider par un médecin ami de sa famille, le D^r AILLET, qui, après d'excellentes études à Paris, était revenu s'installer dans sa région d'origine. On ne peut pas évoquer le souvenir de ce praticien admirable sans ajouter qu'il fut,

1. Cette notice nécrologique est, pour la plus grande part, une autobiographie comprenant une partie dictée par Desgrez à sa femme et une partie rédigée par lui-même à l'occasion de sa candidature à l'Académie de Médecine. Les autres passages, au milieu et à la fin, ont été extraits de la notice que j'ai publiée dans *La Presse Médicale* (1940, p. 229), ils ont été mis entre crochets. Une notice nécrologique très détaillée a été publiée par moi dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 423, 5 mars 1940, p. 164. Une notice sur la vie et sur l'œuvre de Desgrez sera publiée par son élève le professeur POLONOVSKI dans le *Bulletin de la Société chimique* (M. T.).

en toute occasion, la providence de ses compatriotes. Sur ses conseils, notre étudiant se décida pour Paris. Des difficultés d'existence l'y attendaient qui furent bien près de le ramener vers sa Franche-Comté où un pharmacien de Besançon faisait l'offre de le prendre comme élève suivant les cours, c'est-à-dire affranchi des premières nécessités matérielles : le logement et la subsistance. Mais le bon docteur avait eu raison d'affirmer qu'à Paris, plus qu'ailleurs, à côté des Maîtres de la science, on trouve les ressources qui permettent, quand on n'est pas trop exigeant, de triompher des difficultés matérielles. Ce fut l'amitié d'un camarade angevin rencontré à l'Ecole, Charles CHUCHE ⁽²⁾, qui sut découvrir, à l'hôpital Lariboisière, une place d'interne provisoire en Pharmacie dans le service du professeur BOUCHARD. C'était le salut, non seulement pour l'aide matérielle survenue d'une façon si opportune, mais encore par l'influence morale de camarades, dont quelques noms : CHUCHE d'abord, POULARD, ROGIER, CHOAY, DESVIGNES, WIDAL, ROCHARD évoquent les succès scientifiques ou professionnels qui les attendaient au cours de leur carrière. DESGREZ mit à profit les ressources de la salle de garde pour la préparation du concours de l'Internat où il fut nommé en 1887. C'est alors qu'il fut attiré à l'hôpital Bichat par la réputation d'Auguste BÉHAL qui en était le pharmacien en chef et dont l'exemple et les conseils devaient exercer sur son avenir une influence des plus favorables. On ne résistait pas à l'ascendant que ce jeune savant exerçait autour de lui. Il donnait l'exemple d'un travail incessant et savait persuader au plus timide de ses élèves que la volonté triomphe de tous les obstacles. Nous fûmes quelques-uns qui, tout en travaillant aux côtés de notre chef, dans le petit laboratoire de l'hôpital, avons conquis nos grades jusqu'au doctorat ès sciences physiques. Et notre patron, qui avait plus de mérite que nous dans la réussite, éprouvait une joie égale à la nôtre à chacun de nos succès ⁽³⁾. BÉHAL devait bientôt quitter l'hôpital Bichat pour se rapprocher de la Sorbonne où il travaillait au laboratoire de FRIEDEL. En 1889, après un court séjour à Necker, DESGREZ vint le rejoindre à l'hôpital du Midi, devenu plus tard Ricord, puis annexe de Cochin. Il s'y lia de vive amitié avec un étudiant béarnais, Charles MOUREU, dont les premiers succès devaient préluder à une carrière brillante. MOUREU avait voulu, lui aussi, se rapprocher de BÉHAL qui allait avoir, non sans encourir les risques d'une excommunication majeure, l'exceptionnel mérite d'introduire, sous la forme d'un cours libre, la

2. Dans son discours au banquet de l'internat en 1924 (*B. S. P.*, 1924, 2^e partie, p. 137), c'est à l'obligeance d'un autre de ses camarades, POULARD, que DESGREZ estime être redevable de cet amical service.

3. Exposé des titres du Dr DESGREZ, G. STEINHEIL, Paris, 1912.



ALEXANDRE DESGREZ
(1863-1940)



théorie atomique à l'Ecole de Pharmacie. Ce fut à l'hôpital du Midi que DESGREZ passa la plus grande partie de son internat, au milieu de camarades dont un certain nombre allaient se distinguer dans la recherche scientifique (*).

Pendant ses années d'internat, il avait successivement préparé le baccalauréat ès sciences, puis la licence et le doctorat ès sciences physiques. Entre temps, il avait obtenu la médaille d'or des hôpitaux et s'était inscrit comme étudiant à la Faculté de Médecine, avec l'espoir de s'y présenter plus tard à l'agrégation des sciences physiques. Il devait y être nommé au concours de 1898, alors qu'il était devenu, depuis 1896, chef de laboratoire du professeur BOUCHARD. Il fut, jusqu'en 1908, l'actif collaborateur de ce Maître pour ses recherches relatives aux échanges nutritifs. A cette date, Armand GAUTIER le proposa au ministre comme chef des Travaux pratiques de chimie, à la place d'HANRIOT, devenu directeur des Essais à la Monnaie. Enfin, en 1912, il succédait au professeur A. GAUTIER comme titulaire de la chaire de Chimie médicale à la Faculté de Paris.

[La guerre de 1914 qui surprit DESGREZ au moment où il venait d'achever l'organisation de sa chaire de chimie médicale, lui fournit l'occasion de se dévouer à la Défense nationale en étudiant avec ses collaborateurs les méthodes de protection contre les gaz de combat et aussi contre certaines intoxications, notamment l'intoxication oxycarbonée. Il fit partie de la cohorte de savants qui, avec MOUREU, consacrèrent toute leur activité à lutter contre l'arme effroyable des gaz toxiques et qui s'en rendirent maîtres.]

[Après la guerre, DESGREZ reçut les honneurs qui étaient la juste récompense de son œuvre et de ses mérites, aussi bien dans les corps académiques où il fut nommé en 1919 (Académie de Médecine), et en 1924 (Académie des Sciences) que dans l'ordre de la Légion d'honneur où il fut promu officier en 1922 et commandeur en 1936.]

[L'œuvre médicale de DESGREZ est considérable et le rôle qu'il a joué dans la médecine est des plus importants.]

Ses premiers travaux sont du domaine de la chimie organique. Après quelques notes publiées en collaboration avec M. BÉHAL, et relatives à divers points de l'histoire des carbures éthyléniques et de la quadrivalence du soufre, M. DESGREZ a fait connaître une nouvelle méthode d'hydratation des carbures acétyléniques. Par fixation directe des éléments de l'eau sur les carbures vrais ou substitués, il a montré qu'avec le premier terme on obtient l'aldéhyde et avec les suivants les acétones correspondantes.

Un peu plus tard, M. DESGREZ a publié un nouveau procédé de

4. Citons encore, en dehors de MOUREU, dans l'ordre de leur arrivée : FIQUET, Camille LEFÈVRE, FRÉMONT, RICHAUD, BLAISE, VALEUR, Emile VINCENT, TIFFENEAU.

synthèse des nitriles aromatiques par action du cyanogène sur les carbures en présence du chlorure d'aluminium. On lui doit également la découverte d'un mode de décomposition du chloroforme, du bromoforme et du chloral par la potasse aqueuse avec formation d'oxyde de carbone.

Dans le domaine de la chimie appliquée à la physiologie et à la pathologie, M. DESGREZ a consacré un premier travail à l'étude expérimentale de l'influence de trois sérums différents, notamment du sérum antidiphthérique, sur la nutrition générale. En collaboration avec M. BOUCHARD, il a publié l'analyse quantitative des gaz qui se dégagent des eaux minérales de Bagnolles-de-l'Orne et y a décelé de l'argon avec des traces d'hélium. Il a également publié avec le même auteur une étude sur la transformation de la graisse en glycogène dans l'organisme. Avec M. CHARRIN il a étudié l'action sur l'organisme des solutions minéralisées, improprement appelées sérums artificiels, l'influence de la vaccination sur l'élimination de l'urée et les échanges nutritifs, enfin la production d'une substance mucinoïde par les bactéries.

L'application du procédé DUMAS au dosage du carbone des urines présente des difficultés presque insurmontables ; M. DESGREZ a imaginé une nouvelle méthode de dosage de cet élément qui a permis à M. BOUCHARD d'établir quelques rapports urinaires nouveaux. Avec M. NICLOUX, il a publié des recherches sur la décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme avec production d'oxyde de carbone. Avec M. BALTHAZARD, il a fait connaître un procédé simple de régénération de l'air confiné au moyen du bioxyde de sodium.

Seul, ou avec la collaboration de quelques élèves, M. DESGREZ a étudié dans une longue série de recherches, l'influence exercée par les composés organiques du phosphore sur l'organisme animal.

Par l'observation des animaux en expérience, par l'analyse des urines, par celle des tissus osseux et nerveux, M. DESGREZ a pu démontrer l'influence favorable exercée par ces composés, notamment par les lécithines, sur la nutrition générale. Dans le même ordre d'idées, il a étudié l'influence de la choline sur les sécrétions glandulaires. Ses recherches sur la dyscrasie acide expérimentale lui ont montré qu'elle entraîne une diminution de l'élaboration azotée qui atteint 20 % de la valeur normale. Pendant plusieurs années, il a poursuivi, dans le service de M. Brocq, une série de recherches sur les échanges nutritifs dans les dermatoses. Je ne puis que signaler, en terminant, d'autres recherches sur la nutrition dans la tuberculose, sur les coefficients urologiques, sur les composés dits acétoniques, sans parler de tous les travaux publiés sous son inspiration ou sa direction.

[A côté de son œuvre expérimentale, DESGREZ a exercé à la Faculté

et dans les hôpitaux une grande influence par son enseignement toujours très vivant et qu'il avait su simplifier et clarifier à mesure que se compliquaient les données de la biochimie pathologique. Il avait le don d'exposer clairement et, par là, de séduire et de convaincre son auditoire. Mais c'est surtout l'homme privé qui, chez lui, se montrait le plus attirant : il était toujours affable, empressé à rendre service, et, au surplus, agréable causeur, avec parfois même une pointe d'humour et de fine ironie qu'il parvenait souvent à cacher malicieusement sous ses paupières demi-closes.]

[Depuis plusieurs années DESGREZ avait trouvé, pour passer l'été, une agréable retraite dans la petite bourgade d'Ormoy, moins éloignée de Paris que son cher Cintrey auquel il était toujours resté si fidèle et où, jusque-là, il passait chaque année ses vacances. Pour la première fois de sa vie il n'était pas rentré à Paris en octobre dernier, mais il venait régulièrement dans les Académies et Sociétés dont il faisait partie. C'est dans cette douce retraite qu'il avait choisie lui-même et où il était entouré des siens, que la mort est venue doucement le surprendre, le 19 janvier dernier.]

[Il repose maintenant, tout près d'Ormoy, dans le petit cimetière de Mennecy, où il a rejoint sa fille adorée, perdue en 1930. Que M^{me} DESGREZ et ses quatre enfants, dont trois fils appartiennent à la famille médicale et pharmaceutique, l'un agrégé, l'autre assistant à la Faculté de Médecine de Paris, veuillent bien recevoir ici nos douloureuses condoléances et agréer l'expression de notre très vive sympathie.]

M. TIFFENEAU,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

BÉNARD (Henri). **Problèmes actuels de Biologie générale et de Pathologie expérimentale.** Un vol. 174 p. Prix : 40 fr. MASSON et C^e, éditeurs, Paris, 1939. — La plupart des processus chimiques inhérents aux manifestations même de la vie comportent à leur base des phénomènes d'oxydation ou de réduction. Aux oxydations simples, d'un haut rendement énergétique, qui sont le propre de la vie en présence d'oxygène libre, s'opposent les réactions couplées d'oxydo-réduction, d'une valeur énergé-

tique médiocre, caractéristiques de la vie anaérobie. Ces réactions supposent la mise en œuvre d'oxydases ou de déshydrases qui exigent pour la plupart l'action adjuvante de transporteurs d'hydrogène tels que les co-ferments (co-carboxylase), le glutathion, le cytochrome. La flavine ou ferment jaune de WARBURG agit conjointement à l'indophénol-oxydase et l'acide ascorbique intervient comme catalyseur respiratoire. La complexité de la respiration cellulaire apparaît à la lumière de ces connaissances nouvelles que l'auteur rassemble en un excellent exposé critique. Ainsi s'explique l'asphyxie tissulaire consécutive à l'intoxication cyanhydrique qui semble correspondre à la formation d'un complexe cyanhydrique avec le fer organique qui entre dans la constitution du ferment respiratoire de WARBURG. Les phénomènes d'oxydo-réduction envisagés interviennent par ailleurs dans la dégradation du glucose dans le muscle. Mais il est impossible d'étudier la désintégration du glucose dans l'organisme sans retenir le rôle du foie comme celui du pancréas et de l'insuline. La connaissance de l'insuline ne se conçoit pas sans l'étude initiale du diabète pancréatique expérimental. Toutes ces notions sont habilement amenées et traitées au cours de l'ouvrage, que complète un chapitre sur le rachitisme expérimental et la vitamine D.

R. L.

BINET (Léon), BOCHET (Madeleine) et STRUMZA (Victor). **L'anoxémie. Ses effets, son traitement. L'oxygénothérapie.** Un vol. grand in-8°, 96 p., 26 fig. Prix : 25 fr. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1939. — Dans la thérapeutique de certaines affections respiratoires, l'inhalation d'oxygène avait, de longue date, pris une place honorable. Mais c'est surtout depuis une vingtaine d'années que les soins donnés aux intoxiqués par gaz de combat, la physiologie des aviateurs, les accidents dus à l'oxyde de carbone, ont provoqué de nouvelles études sur l'appauvrissement d'oxygène dans le sang, ou anoxémie (ou encore anoxie, si l'on veut employer une expression plus moderne, mais moins correcte).

Spécialement adonné à ces questions, le professeur LÉON BINET vient, dans ce petit volume, de relater les expériences poursuivies à son laboratoire avec M. V. STRUMZA, et la pratique de son service de l'hôpital Necker-Enfants-Malades, avec M^{lle} M. BOCHET.

Après une étude de l'anoxie et des réactions des animaux anoxémisés, on trouve la description des variations du taux du CO₂ plasmatique dans l'organisme soumis à une atmosphère sous-oxygénée. Parmi les médicaments préconisés comme capables d'augmenter, chez l'animal, la résistance à l'anoxémie, la lobéline et surtout les bases du groupe de l'éphédrine ont montré une efficacité appréciable. Ensuite, sont étudiés, chez l'animal, les effets du séjour en atmosphère suroxygénée.

Les indications de l'oxygénothérapie sont précisées, puis les auteurs décrivent un nouveau *masque*, non hermétique, transparent (construit en « rhodoïd », ininflammable, et permettant, avec un débit de 8 litres d'oxygène par minute, d'atteindre au niveau des narines des teneurs de 60 à 65 % en oxygène, avec 1,4 à 1,8 de CO₂). Pour un traitement prolongé, on peut employer la *tente* imperméable, en forme de cabriolet, très facilement supportée par le malade, ventilée par l'oxygène lui-même; un dispositif spécial la rafraîchit et y assure la condensation de l'excès d'humidité.

Les dernières pages sont consacrées à divers appareils pour la respiration artificielle : dispositif automatique de BINET, spirophore de WOILLEZ, « poumon artificiel » portatif.

Selon le but que se sont proposé les auteurs, leur livre ne peut manquer de contribuer à la diffusion de l'oxygénothérapie, arme des plus précieuses que tous les médecins et tous les physiologistes doivent maintenant connaître et, éventuellement, utiliser.

R. Wz.

RAVINA (André). **L'année thérapeutique. Médications et procédés nouveaux.** (14^e année, 1939). Un vol. in-16°, 204 pages. Prix : 28 francs. Masson et C^e édit., Paris, 1940. — Ainsi que lors des années précédentes, l'auteur présente dans ce petit volume un exposé des progrès récemment réalisés en thérapeutique.

La première partie, la plus copieuse, est classée selon les syndromes et les maladies; à chaque chapitre on trouve un ou plusieurs traitements nouveaux.

Dans la seconde, sont décrites diverses *Méthodes et techniques thérapeutiques*, relatives aux sujets suivants : abcès de fixation, anesthésie (arrêtée grâce à une injection de cardiazol), héliothérapie, massage, radiothérapie, transfusion.

Parmi les *Médications nouvelles* détaillées dans la troisième partie, signalons spécialement diverses applications de la solution hypertonique de Cl Na, de l'hormone folliculaire, du propionate de testostérone, du mercurochrome, de la pectine, des sulfamides et des diverses vitamines.

Enfin, l'ouvrage contient une table générale alphabétique des matières pour les années 1931 à 1938 et se termine par la table des matières particulière à l'année 1939.

R. Wz.

RIVEMALE (Yves). **Sur l'appareil de Marsh.** Thèse dipl. sup. de Pharm. (Montpellier), 241 pages, imprimerie de la Charité, Montpellier, 1939. — S'il fallait démontrer que les procédés soi-disant les mieux étudiés peuvent encore servir de thèmes aux travaux de laboratoire, un récent exemple nous serait fourni par l'excellente thèse de M. RIVEMALE sur l'appareil de MARSH. Plus de cent ans en effet après la découverte de James MARSH, employé à l'arsenal de Londres et chimiste à ses heures, beaucoup de toxicologues s'accommodent fort bien d'un procédé de dosage de l'arsenic qui semble avoir subi l'épreuve du temps, d'autres au contraire le rejettent sans appel pour défaut de sensibilité ou pour cause d'infidélité.

M. RIVEMALE, à l'instigation de son maître, M. le professeur JAULMES, de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, s'est attaché malgré cela ou à cause de cela à l'étude du mécanisme de l'appareil de MARSH afin d'y retrouver les causes d'erreurs qu'on lui reproche et si possible d'y suppléer.

L'exposé de son travail personnel fait l'objet de la seconde partie de sa thèse et tient 114 pages. En un texte agréable à lire et d'une belle venue typographique, l'auteur envisage tour à tour : a) Les variations de débit de l'hydrogène fourni par réaction chimique entre le zinc et l'acide sulfurique, en fonction de l'activation du zinc pur, de la concentration en acide, de la température, de la concentration en sulfate de zinc, de la surface d'attaque et de la concentration en arsenic; b) Le dégagement de l'arsenic en fonction de divers facteurs (8 au total), avec une traduction des résultats faisant appel à la définition d'un « coefficient de passage K ». L'auteur appelle ainsi, à la suite des travaux de son maître, le rapport entre la concentration de l'arsenic (sous forme de AsH₃) dans l'hydrogène à la concentration de l'arsenic dans le liquide. Au cours de cette étude, et pour la première fois, sont indiquées nettement les lois simples qui régissent le fonctionnement de l'appareil de MARSH où « tout se passe, comme si l'arsenic, sous une forme volatile, était entraîné par le courant d'hydrogène »; c) La dissociation thermique de l'hydrogène arsénié d'où ressort en particulier l'intérêt de ne pas opérer cette dissociation au-dessus de 750°C; d) La description des appareils et des techniques utilisables dans la pratique toxicologique. L'une de ces techniques, pour le travail courant, est sensible à 0 milligr., 001 d'arsenic; l'autre, pour des recherches plus délicates, permet de déceler jusqu'à milligr., 0001 d'arsenic, elle est décrite sous le nom de micro-MARSH.

Cet excellent travail personnel est précédé d'une première partie (83 pages) consacrée à une revue critique des principales microréactions de l'arsenic et de ses microdosages. Il est suivi d'une importante bibliographie ne contenant pas moins de 122 références à l'exception cependant de la plus rare, certes, mais aussi de la plus curieuse, celle relative à la découverte par James MARSH lui-même de son procédé désormais célèbre. Est-ce là une conséquence des temps bouleversés que nous traversons ou une illustration nouvelle, avec un sens nouveau, de l'expression « tomber dans le domaine public », si pénible en matière de propriété artistique, littéraire ou scientifique?

C'est la seule critique que nous adresserons à M. RIVEMALE et nous sommes persuadé que le caractère « unique » de cette remarque vaudra bien des éloges et fera honneur à l'École toxicologique montpelliéraine qui a formé un tel élève. Des travaux de ce genre, en démontrant le niveau élevé de nos études, honorent aussi la profession pharmaceutique tout entière et leur lecture ne saurait être trop chaudement comme il se doit dans le Midi recommandée aux lecteurs du *B. S. P.*

R. DOLIQUE.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Détermination des pyréthrine. La determinazione delle piretrine. CANNERI (G.) et BIGALLI (D.). *Annali di Chim. applic.*, 1938, **28**, n° 4, p. 15-22. — Les capitules de pyrèthre, finement pulvérisés, sont épuisés par le chloroforme, pour extraire les pyréthrine, que l'on traite, après évaporation du chloroforme, par la potasse méthylique normale. La saponification libère les acides chrysanthème-monocarbone et chrysanthème-dicarbone, que l'on sépare des autres acides en les transformant en sels de baryum solubles. La moitié de la solution barytique sert à la détermination de l'acide chrysanthème-dicarbone, qui n'est pas entraînable par la vapeur d'eau : on libère les acides par l'acide chlorhydrique, puis on les extrait par l'éther éthylique qui, évaporé, les abandonne sous forme huileuse. On entraîne par la vapeur d'eau l'acide monocarbonate, et le résidu, après purification, est dosé acidimétriquement. 1 cm³ de soude N/50 correspond à 3 milligr., 74 de pyrèthrine II.

La pyrèthrine I est dosée sur l'autre moitié de la solution barytique, en se basant : 1° sur la faible solubilité, à 0°, de l'acide dicarbonate dans l'éther de pétrole bouillant au-dessous de 46°; 2° sur ce que l'acide monocarbonate réduit rapidement le sulfate mercurique (réactif de DENIGÈS) en donnant, en présence de chlorures, du calomel, tandis que l'acide dicarbonate agit peu et lentement. Le chlorure mercurique formé est dosé par l'iodate de potassium N/400, en présence de chloroforme et d'un peu de chlorure d'iode. 1 cm³ d'iodate correspond à 4 milligr., 4 de pyrèthrine I.

A. L.

Dosage du gluten dans la farine. Il dosaggio del glutine nelle farine. MARINELLI (R.). *Annali di Chim. applic.*, 1938, **28**, p. 29-33. — L'auteur propose d'employer, pour l'extraction du gluten, un extracteur mécanique, et une solution saline titrée, dont le pH est de 6,8. Il détermine, sur le gluten ainsi obtenu, l'azote total qu'il multiplie par le coefficient 6,25 pour obtenir la teneur en gluten sec.

A. L.

Recherche des oxydants dans les farines. La ricerca degli ossidanti nelle farine. CALO (A.) et MUNTONI (F.). *Annali di Chimica applic.*, 1938, **28**, p. 39-46. — Les oxydants employés pour blanchir les farines peuvent être caractérisés à l'aide des réactifs suivants, dont 1 goutte détermine l'apparition d'une tache sur la farine :

Une solution alcoolique et chlorhydrique d'o-toluidine donne une tache brune en présence de bromates;

Une solution aqueuse de sulfate ferreux, légèrement acidifiée par l'acide sulfurique \rightarrow tache violette avec les iodates;

Solution sulfurique de sulfate de titane \rightarrow tache jaune avec les peroxydes;

Solution aqueuse d'iodure de potassium \rightarrow tache brune avec les persulfates;

Solution alcoolique de phénolphthaléine, agissant sur la farine chauffée à 100° \rightarrow points rouges avec les perborates;

Solution alcoolique de chlorhydrate de paraphénylènediamine \rightarrow stries rouge violacé, passant au vert bleuâtre par l'action des vapeurs d'ammoniaque, avec le peroxyde de benzoyle.

A. L.

Méthode rapide de dosage de la farine de maïs dans la farine de blé. Su di un metodo rapido per il dosaggio della farina di granturco in quella di grano. GIULIANI (G.) et RIPARBELLI (R.). *Annali di Chimica applic.*, 1938, **28**, p. 187-190. — La farine de maïs est agitée avec une solution alcoolique de soude à 2 % pendant huit à douze heures environ. La solution jaune obtenue est acidifiée par l'acide acétique et concentrée; il se produit une coloration intense, que ne donne pas la farine de blé. L'emploi du colorimètre, comparativement avec des farines contenant des proportions connues de maïs, permet le dosage.

A. L.

Dosage de la glycérine dans les vins. FERRÉ (L.) et MICHEL (A.). *Annales des Falsif.*, 1938, **31**, n° 350-351, p. 85-94. — Le vin, privé par entraînement à la vapeur d'eau des substances volatiles oxydables, est déféqué par la chaux éteinte, puis repris par l'alcool. La solution alcoolique filtrée est évaporée dans le vide sulfurique, en présence de poudre de diatomées, et la poudre obtenue est épuisée à l'éther sec, qui dissout la glycérine. On évapore et titre la glycérine par l'acide periodique, suivant la méthode de FLEURY et FATOME.

A. L.

Dosage de l'arsenic dans les vins. TRUFFERT (L.). *Annales des Falsif.*, 1938, **31**, n° 350-351, p. 73-85. — Le vin, minéralisé par chauffage avec l'acide sulfurique, en présence d'eau oxygénée à 100 volumes, donne une solution que l'on traite dans l'appareil de MARSH. L'hydrogène arsénisé dégagé, lavé dans une solution de potasse, agit sur un papier photographique au nitrate d'argent (papier autovireur). La tache noir brunâtre obtenue est comparée avec celles que donnent des solutions étalons.

A. L.

L'arsenic dans les moûts de raisins et les vins. FABRE (J. H.) et BRÉMOND (E.). *Annales des Falsif.*, 1938, **31**, n° 352, p. 149-157. — En l'absence de tout traitement arsenical, le vin ne renferme, en général, que 1 ou 2 centièmes de milligramme par litre. En cas de traitements par les sels arsenicaux insolubles, la teneur en arsenic peut atteindre 1 milligr. par litre s'ils sont précoces (jusqu'au début de la véraison) et même 5 milligr. s'ils sont tardifs.

Les moûts contiennent plus d'arsenic que les vins correspondants, et l'anhydride sulfureux augmente la solubilité des arsénates de calcium et de plomb.

Dosage de l'acétate d'éthyle dans les vins. PEYNAUD (E.). *Annales des Falsif.*, 1938, **31**, n° 352, p. 158-162. Le vin, neutralisé à pH = 6,5, est distillé, et on recueille 30 % de distillat, où se trouve tout l'acétate d'éthyle. On saponifie par un contact de deux heures avec de la soude titrée, puis on acidifie par l'acide sulfurique, et titre par distillation l'acide acétique libéré. A. L.

Dosage de la matière grasse dans les fromages. FLORENTIN (D.). *Annales des Falsif.*, 1938, **31**, n° 355-356, p. 351-355. — L'auteur préconise la méthode suivante : Le fromage, en menus fragments, est placé sur du sable sec et séché à +100°. Le résidu, broyé avec le sable, est épuisé à l'éther, dans un appareil SOXHLET. L'éther, évaporé, fournit la matière grasse que l'on pèse. A. L.

Dégradation des protides dans les fromages. FLORENTIN (D.). *Annales des Falsif.*, 1939, **32**, n° 362-363, p. 80-85. — La maturation des fromages est le fait de fermentations de la caséine, dont le terme est l'ammoniaque. Il se forme transitoirement de la caséine soluble, puis des acides aminés, leucine et tyrosine surtout. On détermine généralement, pour se rendre compte de la maturation d'un fromage, l'azote total, l'azote de la partie soluble, et l'ammoniaque. L'auteur y joint la détermination des amino-acides, par une méthode inspirée de celle de SØRENSEN, mais en augmentant fortement la quantité du formol ajouté. A. L.

Chimie et Physiologie végétale.

Structure de l'acide aldobionique du mucilage de graine de lin. The structure of the aldobionic acid from flaxseed mucilage. TIPSON (R. S.), CHRISTMAN (C. C.) et LEVENE (P. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 609. — L'acide aldobionique du mucilage de graine de lin peut être considéré comme le 2-(d-galacturono-pyranosido)-l-rhamnose. R. L.

Perte de carbone par les feuilles de rhubarbe, sectionnées pendant leur culture. The loss of carbon from excised rhubarb leaves during culture. VICKERY (H. B.) et PUCHER (G. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 3, p. 685. — Des essais de respiration ont été effectués sur des feuilles de rhubarbe sectionnées; même quand la proportion des glucides est élevée, une partie du carbone de la respiration est empruntée à des composés autres, aux protides notamment. R. L.

Le métabolisme des amides dans les plantes vertes. III. Le mécanisme de la synthèse des amides. The metabolism of amides in green plants. III. The mechanism of amide synthesis. VICKERY (H. B.) et PUCHER (G. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 3, p. 703. — Le métabolisme des amides paraît être une phase de l'activité respiratoire des tissus. Leur comportement dans les tissus de feuilles cultivées dans du sable imprégné de diverses solutions nutritives est d'accord avec cette conception, les variations dans la nature et la vitesse de formation des amides étant explicables par des variations de détail du mécanisme respiratoire.

Les alcaloïdes de l'ergot. XVII. Le diméthylindol de l'acide dihydrolysergique. The ergot alkaloids. XVII. The dimethylindole from dihydrolysergic acid. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939,

128, n° 3, p. 715. — La fusion de l'acide dihydrolysergique fournit, parmi les produits volatils, une fraction constituée vraisemblablement par le 3,4-diméthylindol, ainsi que preuve en est fournie.

R. L.

Delphinine. II. Sur l'oxodelphinine. Delphinine. II. On oxodelphinine. JACOBS (W. A.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 431. — L'alkaloïde du *Delphinium Staphisagria* L., la delphinine, a pour formule globale $C_{23}H_{33}O_5N$. Cet alkaloïde présente des analogies avec ceux du groupe aconit. Une nouvelle preuve en est fournie par l'étude des oxodelphinines α et β , de formules $C_{23}H_{33}O_{11}N$ et qui résultent de l'oxydation de la delphinine par le permanganate.

R. L.

Les alcaloïdes de l'aconit. II. La formule de l'oxonitine. The aconite alkaloids. II. The formula of oxonitine. JACOBS (W. A.), ELDERFIELD (R. C.) et CRAIG (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **128**, n° 2, p. 439. — L'oxydation de l'aconitine par le permanganate aboutit à la formation d'oxonitine, dont la formule paraît être $C_{23}H_{33}O_{11}N$.

R. L.

Les alcaloïdes de la vératrine. V. La déshydrogénation de la cévine par le sélénium. The veratrine alkaloids. V. The selenium dehydrogenation of cevine. CRAIG (L. C.) et JACOBS (W. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 79. — Etude des bases fixes et volatiles obtenues en traitant par un courant d'hydrogène la cévine, additionnée de deux fois son poids de sélénium.

R. L.

Préparation de la vitamine B₂ à partir de sources naturelles. Preparation of vitamin B₂ from natural sources. GREENE (R. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 513. — La vitamine B₂ cristallisée a été obtenue à partir d'un extrait de son de riz. En employant les différences de solubilité de cette vitamine dans des systèmes de solvants non miscibles, on a obtenu des rendements de 10 à 15 %.

R. L.

Glycogène dans les graines de maïs (variété « golden bantam »). Glycogen in the seed of Zea Mays (variety golden bantam). MORRIS (D. L.) et MORRIS (C. T.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 535. — Il a été prouvé par la cristallisation et par des moyens chimiques d'identification que le polysaccharide présent dans la variété Golden Bantam du maïs est du glycogène et non une dextrine.

R. L.

Les leucylpeptidases du malt, du chou et de l'épinard. The leucylpeptidases of malt, cabbage, and spinach. BERGER (J.) et JOHNSON (M. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 655. — Des leucylpeptidases très comparables à celles de l'érepsine du porc ont pu être préparées à partir d'extraits de malt, de chou et d'épinard; l'hydrolyse est dans tous les cas activée par les ions Mg et Mn.

R. L.

Isolement et propriétés de la papaine cristallisée. Isolation and properties of crystalline papain. BALLS (A. K.) et LINEWEAVER (H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 669. — Une protéine cristallisée de grande activité diastasique a été isolée du latex du papayer. Elle fait cailler le lait, hydrolyse l'hippuramide et digère rapidement l'hémoglobine. Très stable en solution basique, instable en solution acide, elle a un poids moléculaire de 27.000 et contient 15,5 % d'azote, 1,2 % de soufre total et 1 % de soufre sous forme de cystine.

R. L.

Le scilliroside (*). STOLL (A.) et RENZ (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 508. — Les auteurs ont isolé à l'état pur et cristallisé le principe toxique de la scille rouge, qu'ils ont nommé *scilliroside*. C'est un glucoside de formule brute $C_{28}H_{44}O_{13}$; son hydrolyse acide met en liberté une molécule de glucose, mais ne donne pas un aglucone cristallisé; ce dernier est voisin de la proscillaridine A, provenant de l'hydrolyse du scillarène A. Sur le cœur de grenouille, le scilliroside possède une activité égale qualitativement et quantitativement à celle du scillarène A. Il a de plus la propriété particulière d'être un poison convulsivant pour les rongeurs. P. C.

Les aldéhydes constituant des huiles essentielles et la fonction antioxygène. LUTZ (L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 513. — L'action antioxygène *in vivo* des aldéhydes est très complexe; elle est conditionnée en partie par des facteurs étrangers à leurs affinités chimiques réelles. P. C.

Cytologie. — Embryologie.

Obtention par les α -monochloronaphtalène et α -bromonaphtalène d'effets comparables à ceux exercés, sur les caryocinèses végétales, par la colchicine. SIMONET (M.) et GUINOCHEY (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1427. — L' α -chloronaphtalène et l' α -bromonaphtalène provoquent, chez le blé, des anomalies de la caryocinèse du type colchicinique, aboutissant finalement à un accroissement du nombre de chromosomes. P. C.

Contribution à l'étude du mécanisme suivant lequel le sulfure d'éthyle dichloré (ypérite) agit sur les cellules vivantes. KLING (A.), DE FONBRUNE (P.) et RAYNAL (F.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1679. — Les observations faites sur l'*Amœba sphæronucleus* montrent que le sulfure d'éthyle dichloré et ses produits d'hydrolyse n'agissent pas profondément sur le protoplasme, mais que leur action se porte uniquement sur la surface cellulaire, dont vraisemblablement la perméabilité se trouve modifiée. P. C.

Action de la colchicine sur l'embryon de poulet à divers stades du développement. LALLEMAND (M^{me} S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1048. — Déposée, à la dose de 1/400 de milligramme, sur l'embryon de poulet incubé depuis quarante-huit heures, la colchicine produit une forte proportion de monstres strophosomes.

L'injection de colchicine à des embryons incubés quarante à soixante-huit heures donne encore des monstres, mais parmi les embryons injectés à partir de la soixante-douzième heure d'incubation, on ne rencontre plus de monstres, même lorsque la dose utilisée est égale ou supérieure à la dose minimum létale. P. C.

L'action du diéthylstilbœstrol sur les organes génitaux de l'embryon de poulet. WOLFF (Et.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1532. — Le diéthylstilbœstrol a une action féminisante très puissante sur l'embryon de poulet; cette action est analogue, au point de vue qualitatif, à celle de l'hormone femelle. P. C.

1. Voir aussi ce *Bulletin*, 1940, **47**, p. 65-69.

Chimie biologique.

Influence inhibitrice des protéines sériques sur l'altération de la bilirubine en solution alcaline. BOUTARIC (A.) et ROY (M^{me} M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 1021. — En présence de sérum de cheval, ou de sérum-albumine préparée par la méthode à l'acétone, des solutions de bilirubine restent inoxydées pendant un temps très prolongé. P. C.

Interrelations entre les vitamines. I. Influence des avitaminoses sur la teneur en acide ascorbique des endocrines et de tissus variés. Vitamin interrelationships. I. Influence of avitaminosis on ascorbic acid content of various tissues and endocrines. SURR (B.), THEIS (R. M.) et HARRELSON (R. T.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 129, n° 1, p. 245. — Quoique les rats aient reçu des doses satisfaisantes d'acide ascorbique, il fut trouvé des quantités considérablement réduites de cet acide dans les endocrines et les organes variés des sujets soumis à une avitaminose portant sur la vitamine A, la vitamine B₁ ou la riboflavine. Aucun changement ne fut observé chez les rats privés de vitamine B₁. R. L.

Modification titrimétrique de la méthode à la glyoxalase pour le dosage du glutathion réduit. A titrimetric modification of the glyoxalase method for the estimation of reduced glutathione. SCHROEDER (E. F.) et WOODWARD (G. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 129, n° 1, p. 283. — Le taux de conversion du méthylglyoxal en acide lactique sous l'influence de la glyoxalase est, comme on sait, sous la dépendance de la quantité de glutathion réduit présente. Une technique est fournie permettant de doser par iodométrie le méthylglyoxal non transformé. R. L.

Matière médicale.

Composition et préparation du curare. VELLARD (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 208, p. 2404. P. C.

Sur une curieuse propriété physiologique de l'extrait aqueux de « Rauwolfia heterophylla » Roem. et Schult. RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 384. — Cette Apocynacée fournit la drogue connue sous le nom de « chalcupa » au Guatemala. Injectée au chien, une solution de son extrait aqueux se comporte comme un sympathicolytique majeur, mais on peut observer, en outre, une augmentation de l'hypertension provoquée par l'occlusion des carotides. Le même extrait produit encore, chez le chien, de la diarrhée et du vomissement. P. C.

Identification d'une plante colombienne, le Pinique-Pinique, à « Rauwolfia heterophylla » Roem. et Schult. (« chalcupa » du Guatemala). JANOT (M.-M.) et MENDOZA (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 653. — Le « pinique-pinique », plante de la Colombie, est le *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult.; il est donc identique au « chalcupa » du Guatemala. Les indigènes des deux pays utilisent la plante dans le même but, pour son action antivenimeuse et antimalarique. P. C.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		Notes de phytothérapie :	
Jean LANGLOIS. Sur l'analyse des mélanges de saccharose, glucose et lévulose	177	Henri LECLERC. L'Erigeron ou vergerette du Canada (<i>Erigeron canadense</i> L.)	203
Y. MAYOR. Un nouvel antiseptique chloré : La N. N-dichlorazodicar-bonamidine.	181	Variétés :	
A. GUILLAUME. Les lupins sans alcaloïdes ou « lupins doux ». . . .	187	Em. PERROT. Les « <i>Solanum</i> » cultivés pour l'alimentation.	207
Raoul LECOQ, Léon BRUEL. Action des injections intraveineuses d'alcool sur la réserve alcaline du sang	191	Bibliographie analytique :	
Raymond HAMET. Sur la crossoptine. . . .	194	1 ^o Livres nouveaux, Thèses	209
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.	213

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur l'analyse des mélanges de saccharose, glucose et lévulose.

Le cas du dosage des trois sucres : saccharose, glucose et lévulose se présente souvent en bromatologie, particulièrement au cours de l'analyse des sirops et des confitures. Diverses méthodes sont utilisées pour résoudre ce problème ; l'une d'elles, classique en France, consiste à établir trois équations permettant le calcul des trois inconnues.

Soit une solution aqueuse contenant moins de 10 % de saccharose et moins de 10 % de la somme glucose + lévulose ; on effectuera d'une part la détermination de la déviation polarimétrique à 20° sous 2 dm. pour la raie D du sodium : soit α ; on dosera d'autre part, par la méthode de G. BERTRAND, les sucres réducteurs contenus dans 100 cm³ de solution avant et après interversion : soit p et q . Les inconnues sont :

S, saccharose % ; G, glucose % ; L, lévulose %.

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

Publication périodique mensuelle.

On établit facilement (1) les trois équations suivantes :

$$S = 0,95 (q - p) \quad (1)$$

$$L = p - G \quad (2)$$

$$G = \frac{50 \alpha + 92,2 p - 66,6 S + 0,108 p (p - G)}{145 + 0,108 (p - G)} \quad (3)$$

Le calcul de S et L par les équations (1) et (2) va sans difficulté, mais on ne peut pas expliciter simplement G de l'équation (3).

VILLIERS et COLLIN proposent deux méthodes pour le calcul de G.

La première consiste à calculer d'abord une valeur approchée de G, soit G_1 par l'équation simplifiée :

$$G_1 = \frac{50 \alpha + 92,2 p - 66,6 S}{145}$$

ou :

$$G_1 = 0,345 \alpha + 0,636 p - 0,459 S \quad (4)$$

Dans le second membre de l'équation (3), on remplace alors G par sa valeur approchée G_1 et le premier membre donne pour G une valeur G_2 suffisamment approchée, eu égard aux erreurs expérimentales.

Cette méthode est correcte mais laborieuse, et les calculs numériques qu'elle exige sont fastidieux pour des analyses en série. Aussi VILLIERS, COLLIN et FAYOLLE (*loc. cit.*, p. 59-74) ont-ils établi des tables qui donnent les valeurs de G en fonction de α , p et S. Avec un peu d'exercice, l'usage de ces tables devient assez commode ; il demande cependant une grande attention et comporte trois interpolations. D'ailleurs, tous les laboratoires ne possèdent pas ces tables dont les quinze pages de chiffres seraient pénibles à recalculer.

La présente note a pour but de proposer une méthode de calcul de G plus aisée, plus rapide et aussi exacte.

L'équation (3) s'écrit :

$$G = \frac{50 \alpha + 92,2 p - 66,6 S + 0,108 p^2}{145 + 0,108 (2 p - G)} \\ = (0,345 \alpha - 0,459 S + 0,636 p + 0,00074 p^2) \times \frac{1}{1 + 0,00074 (2 p - G)}$$

ou, en mettant G_1 en évidence :

$$G = (G_1 + 0,00074 p_1) \times \frac{1}{1 + 0,00074 (2 p - G)} \quad (5)$$

et, au second ordre près :

$$G = (G_1 + 0,00074 p^2) \times [1 - 0,00074 (2 p - G)]$$

1. VILLIERS (A.), COLLIN (E.) et FAYOLLE (M.). *Traité des Falsifications et Altérations des substances alimentaires*, G. DOIN, édit., Paris, 1909, III, p. 54-55.

ou encore, en remplaçant dans le terme correctif G par sa valeur approchée G_1 et en simplifiant :

$$G = G_1 + 0,00074 (p - G_1)^2 - (0,00074 p)^2 \times (2 p - G_1). \quad (6)$$

Posons :

$$\begin{aligned} 0,00074 (p - G_1)^2 &= \Delta_1 G \\ (0,00074 p)^2 \times (2 p - G_1) &= \Delta_2 G. \end{aligned}$$

$\Delta_1 G$ et $\Delta_2 G$ sont deux termes correctifs. Un calcul simple montre que $\Delta_2 G$ est au plus égal à 0,001, donc négligeable en pratique. $\Delta_1 G$ est plus important. Le tableau I, qu'il est facile de calculer, donne sa valeur en fonction de $(p - G_1)$ avec une précision suffisante.

Conclusions : On calculera :

$$\begin{aligned} S &= 0,95 (q - p) \\ G_1 &= 0,345 \alpha + 0,636 p - 0,459 S \end{aligned}$$

puis :

$$p - G_1 \quad \text{d'où} \quad \Delta_1 G \text{ par le tableau I} \quad \text{et} \quad G = G_1 + \Delta_1 G$$

et

$$L = p - G.$$

Pour le calcul de G_1 , on effectuera numériquement $0,636 p$ et $0,459 S$. On pourra obtenir directement la valeur de $0,345 \alpha$ grâce aux tables II et III en fonction de la déviation polarimétrique en

TABLEAU I.

$p - G_1$	$\Delta_1 G$	$p - G_1$	$\Delta_1 G$	$p - G_1$	$\Delta_1 G$
10	0,074	8,0	0,047	5,2	0,020
9,9	0,072	7,8	0,045	5,0	0,018
9,8	0,070	7,5	0,042	4,5	0,015
9,6	0,068	7,2	0,038	4,0	0,012
9,4	0,065	7,0	0,036	3,5	0,009
9,2	0,063	6,8	0,034	3,0	0,006
9,0	0,060	6,5	0,031	2,5	0,005
8,8	0,057	6,2	0,028	2,0	0,003
8,6	0,055	6,0	0,027	1,5	0,002
8,4	0,052	5,8	0,025	1,0	0,001
8,2	0,050	5,5	0,022	0 à 1	Négligeable.

TABLEAU II.

DEGRÉS	$0,345 \alpha$
1	0,345
2	0,690
3	1,035
4	1,380
5	1,725
6	2,070
7	2,415
8	2,760

TABLEAU III.

MINUTES	0,345 α	MINUTES	0,345 α	MINUTES	0,345 α
1	0,006	21	0,121	41	0,236
2	0,011	22	0,127	42	0,242
3	0,017	23	0,132	43	0,247
4	0,023	24	0,138	44	0,253
5	0,029	25	0,144	45	0,259
6	0,034	26	0,150	46	0,265
7	0,040	27	0,155	47	0,270
8	0,046	28	0,161	48	0,276
9	0,052	29	0,167	49	0,282
10	0,057	30	0,173	50	0,288
11	0,063	31	0,178	51	0,293
12	0,069	32	0,184	52	0,299
13	0,075	33	0,190	53	0,305
14	0,080	34	0,196	54	0,311
15	0,086	35	0,201	55	0,316
16	0,092	36	0,207	56	0,322
17	0,098	37	0,213	57	0,328
18	0,104	38	0,218	58	0,334
19	0,109	39	0,224	59	0,339
20	0,115	40	0,230	60	0,345

degrés et minutes. On se souviendra que α peut être positif ou négatif.

Exemple :

Soient :

$$S = 2,63 \quad \alpha = -4^{\circ}27' \quad p = 7,91.$$

On a :

$$\begin{array}{rcl}
 0,636 \, p & . & + 5,031 \\
 - 0,459 \, S & . & - 1,207 \\
 0,345 \, \alpha = -4^{\circ} & . & - 1,380 \\
 0,345 \, \alpha = -27' & . & - 0,155 \\
 & \hline & - 2,742 \\
 & & + 5,031 \\
 \\
 G_1 & . & + 2,289 \\
 p - G_1 = 5,6 & \Delta_1 G_1 & + 0,023 \\
 G & . & 2,312
 \end{array}$$

Le calcul par approximations successives selon les équations (3) et (4) donne :

$$G = 2,313.$$

Le calcul par les tables de VILLIERS donne :

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Pour } S = 2 \quad \alpha = -4^{\circ} \quad p = 7 \quad G & . & 2,170 \\
 \text{Corrections : } 27' & . & - 0,154 \\
 & & \hline & & 2,016 \\
 \text{Corrections : } 0,63 & . & - 0,287 \\
 & & \hline & & 1,729 \\
 \text{Corrections : } 0,91 & . & + 0,581 \\
 \text{Pour } S = 2,63 \quad \alpha = -4^{\circ}27' \quad p = 7,91 \quad G & . & \hline & & 2,310
 \end{array}$$

Jean LANGLOIS.

(Travail du Laboratoire des Essais de la Pharmacie centrale
des Hôpitaux et Hospices civils de la Seine.)

Directeur : professeur A. GORIS.)

Un nouvel antiseptique chloré : La N.N-dichlorazodicarbonamide (1).

PROPRIÉTÉS BACTÉRICIDES DU CHLORE
ET DES COMBINAISONS CONTENANT DU CHLORE ACTIF.

Le chlore est, en milieu aqueux, un agent bactéricide puissant. Mais il réagit très facilement avec les matières organiques, ce qui fait qu'il ne peut pas être utilisé en présence de celles-ci. Il serait entièrement consommé avant que toutes les bactéries ne soient tuées.

Le chlore peut donc être utilisé pour aseptiser l'eau potable, mais l'eau chlorée ne peut servir pour la désinfection des plaies ou des muqueuses. Dans ce dernier cas, on cherche à lui substituer un dérivé présentant les mêmes propriétés bactéricides, mais ne réagissant pas ou réagissant plus lentement avec les matières organiques.

On a tout d'abord utilisé dans ce but une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium, ClONa ; elle est connue en pharmacie sous le nom de *liqueur de LABARRAQUE*. Suivant la pharmacopée française, on la prépare à partir de 100 p. de chlorure de chaux sec, 200 p. de carbonate de sodium et Q. S. d'eau distillée pour 5.000 gr. Elle contient ainsi 0 gr., 634 de chlore actif, par 100 centimètres cubes.

La *solution de DAKIN*, dont on s'est servi pour la désinfection des plaies, est une solution d'hypochlorite de sodium (0.4764 % de chlore actif) additionnée de bicarbonate de sodium ; d'après le Codex de 1937, elle doit être neutre (indicateur : phénolphthaléine). Elle perd ainsi les propriétés corrosives que présentent les solutés à teneur trop élevée en hydroxyde de sodium.

Un grand perfectionnement a été réalisé en remplaçant, pour la désinfection des plaies et des muqueuses, la solution de DAKIN par la *chloramine T*, ou sel de sodium de la *p*-toluène-sulfone-chloramide :



On la fabrique à partir du chlorure de *p*-toluène-sulfone,



obtenu comme sous-produit lors de la fabrication de la saccharine. Traité par de l'ammoniac, il fournit de la *p*-toluène-sulfonamide,

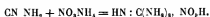


que l'hypochlorite de sodium transforme en chloramine T.

Tout en possédant un grand pouvoir bactéricide, la chloramine T

1. Nom déposé « Azochloramid », brevet américain n° 1.958.371 (1934).

PRÉPARATION DU NITRATE DE GUANIDINE, $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2)_2, \text{NO}_3\text{H}$. — On peut transformer directement la cyanamide libre en nitrate de guanidine en la traitant par du nitrate d'ammonium :



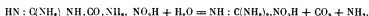
On prépare, à partir de cyanamide calcique et d'acide sulfurique, une solution de cyanamide libre à laquelle on ajoute deux fois la quantité théorique de nitrate d'ammonium et que l'on chauffe sous pression pendant trois heures à 155° (3).

On peut également passer par l'intermédiaire de la *dicyandiamide*, $\text{H}_2\text{N.C}(:\text{NH})\text{NH.CN}$ ou $(\text{NH}_2)_2\text{C} : \text{N.CN}$. Celle-ci se prépare très simplement en faisant bouillir pendant une demi-heure 5 K^{os} de cyanamide avec 10 K^{os} d'eau, puis en faisant cristalliser par refroidissement la dicyandiamide. Les eaux-mères sont réintroduites dans une opération ultérieure (4).

Pour transformer la dicyandiamide en nitrate de guanidine, on la chauffe en présence d'eau, à 160° , avec un excès de 10 % de nitrate d'ammonium. Ce second procédé est moins direct mais nécessite un moindre excès de nitrate d'ammonium (5).

Enfin, on peut également préparer le nitrate de guanidine en passant par la *dicyandiamidine*, $\text{H}_2\text{N.C}(:\text{NH}).\text{NH.CO.NH}_2$ ou $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C} : \text{N.CO.NH}_2$. Les sels de celle-ci se préparent en chauffant la dicyandiamide, ou même directement la cyanamide, avec de l'eau en présence d'acide (6).

Le nitrate de dicyandiamidine se transforme en nitrate de guanidine par chauffage avec de l'eau sous pression à 165° , conformément à l'équation :



Cette réaction comporte une moins bonne utilisation de l'ammoniac que les précédentes, mais elle a l'avantage de s'effectuer avec un très bon rendement [98,2 % de la théorie au lieu de 85 % dans le cas précédent] (7).

3. F. HOFWIMMER, Br. all. 332.681, 1917 ; J. S. BLAIR et J. M. BRAHAM. *Ind. Eng. Chem.*, 1924, 16, p. 845 et Br. amér. 1.441.206, 1921.

4. J. SÖLL et A. STUTZER. *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1909, 42, p. 4532 ; G. GRUBE et J. KRÜGER, Br. all. 279.133, 1913 ; G. GRUBE et P. NITSCHKE. *Angew. Chem.*, 1914, 27, p. 368 ; H. C. HETHERINGTON et J. M. BRAHAM. *Ind. Eng. Chem.*, 1923, 15, p. 1060 ; Br. amér. 1.423.799, 1921.

5. T. L. DAVIS. *Journ. am. chem. Soc.*, 1921, 43, p. 2234, Br. fr. 539.125, 1921 ; Br. amér. 1.440.063, 1921 ; J. S. BLAIR et J. M. BRAHAM. *Journ. am. chem. Soc.*, 1922, 44, p. 2342.

6. J. SÖLL et A. STUTZER. *Loc. cit.* ; H. IMMENDORFF et A. KAPPEN, B. all. 257.827, 1911.

7. *Stockholms Superfosfat Fabrieks A.*, Br. all. 242.216, 1909.

PRÉPARATION DE L'AMINOGUANIDINE, $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2).\text{NH}.\text{NH}_2$. — On part de la nitroguanidine que l'on réduit en amine.

Pour préparer la nitroguanidine, on dissout le nitrate de guanidine à froid dans de l'acide sulfurique à 25 %, laisse reposer une nuit et précipite la nitroguanidine $\text{O}_2\text{N.N} : \text{C}(\text{NH}_2)_2$ par dilution à l'eau. Le rendement est de 80,2 % de la quantité théorique (*). La réduction du dérivé nitré en dérivé aminé se fait par les procédés classiques.

PRÉPARATION DE L'AZODICARBONAMIDINE, $\text{NH} : \text{C}(\text{NH}_2).\text{N} : \text{N.C}(\text{NH}_2) : \text{NH}$. — On introduit 850 à 900 cm^3 d'une solution de permanganate de potassium saturée à froid dans une solution refroidie de 100 gr. de dinitrate d'aminoguanidine dans 500 à 600 cm^3 d'acide nitrique cinq fois normal. On isole par filtration le dinitrate d'azodicarbonamidine qui se sépare (**).

PRÉPARATION DE LA DICHLORAZODICARBONAMIDINE, $\text{ClN} : \text{C}(\text{NH}_2).\text{N} : \text{N.C}(\text{NH}_2) : \text{NCl}$. — Suivant SCHMELKES et MARKS (10), on prépare la dichlorazodicarbonamidine en chlorant l'azodicarbonamidine avec un hypochlorite ou avec le gaz chlore.

On suspend 7 gr. de sulfate d'azodicarbonamidine dans 100 cm^3 d'eau et introduit, en maintenant la température à 10-15°, 50 cm^3 de solution deux fois et demie normale d'hypochlorite de sodium. Le produit jaune qui se sépare est filtré, lavé à l'eau glacée et recristallisé de l'eau bouillante ou mieux séché et recristallisé de l'acétate d'éthyle. Le rendement est de 90 % de la quantité théorique.

On peut également préparer la dichlorazodicarbonamidine en traitant directement le nitrate de guanidine par de l'hypochlorite de sodium (11), conformément à l'équation :



Il faut, pendant toute la réaction, maintenir le pH entre 6 et 4 et la température au-dessous de + 5°. Pour stabiliser le pH, on opère en présence d'acide acétique et d'acétate de sodium. On mélange,

8. J. THIELE. *Ann. der Chem.*, 1892, **270**, p. 17 ; TH. EWANS et J. H. YOUNG. *Journ. Soc. Chem. Ind.*, 1921, **40**, p. 107.

9. THIELE. *Ann. der Chem.*, 1892, **270**, p. 39 et 42 ; 1893, **273**, p. 140 ; HOFMANN, HOCK et KIRMREUTHER. *Ann. der Chem.*, 1911, **380**, p. 146 ; F. W. LINCH. *Journ. Chem. Soc. London*, 1912, **401**, p. 1756 ; R. STOLLE. *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1913, **46**, p. 260.

10. Wallace et Tiernan Products Inc., Br. amér. 1.958.371, 1934 (Inventeur : F. C. SCHMELKES) ; F. C. SCHMELKES et H. C. MARKS. *Journ. am. chem. Soc.*, 1934, **56**, p. 1610.

11. Wallace et Tiernan Products Inc., Br. ang. 436.093, 1935 (Inventeurs : F. C. SCHMELKES et H. C. MARKS).

par exemple, 8 K^{os} 5 de nitrate de guanidine, 106 gr. d'acide acétique, 650 gr. d'acétate de sodium et 50 K^{os} d'eau et agite violemment ; puis on introduit, en maintenant la température à 0°, 110 litres de solution d'hypochlorite de sodium à 10 %. Pendant cette introduction, on mesure continuellement le pH, au moyen d'une électrode de verre, et on le maintient aussi près que possible de 5 par des additions d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium. Lorsque la réaction est terminée, on sépare la dichlorazodicarbonamidine par filtration. Le rendement est de 4 K^{os}. Le produit étant souillé par des sels minéraux, on le purifie en le faisant recristalliser.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE LA DICHLORAZODICARBONAMIDINE (12). — La dichlorazodicarbonamidine est dimorphe ; elle cristallise en aiguilles ou tables jaunes, se décomposant, sans fondre, à 155°5. Pure, elle est pratiquement inodore et insipide.

La solubilité de la dichlorazodicarbonamidine dans l'eau distillée est faible :

A 1°	150 milligr. par litre,
A 20°	280 — —
A 27°5	370 — —
A 40°	610 — —
A 61°	1.490 — —

Ce composé est également très peu soluble dans la plupart des solvants organiques. C'est dans les éthers méthylique ou éthylique des polyalcools qu'il se dissout le mieux. Le meilleur solvant connu est l'éther monoéthylique du pentaéthylèneglycol, qui en dissout 9 %. En règle générale, ces solutions sont instables. Toutefois, le triacétate de glycérol (triacétine) forme des solutions à 0,2 % paraissant se conserver indéfiniment.

La passivité de la dichlorazodicarbonamidine est mise en évidence par le fait qu'elle ne réagit pas instantanément avec l'iodure de potassium en solution neutre.

Lorsque l'on traite, à froid, une suspension aqueuse de dichlorazodicarbonamidine par un courant de chlore, on obtient de la N.N.N-trichlorazodicarbonamidine, sous forme d'un précipité brun, amorphe, se décomposant à 80-85°.

PROPRIÉTÉS BACTÉRICIDES ET STABILITÉ DE LA DICHLORAZODICARBONAMIDINE VIS-A-VIS DES MATIÈRES ORGANIQUES. — SCHMELKES (13) et ses

12. F. C. SCHMELKES et H. C. MARKS. *Loc. cit.* ; Wallace et Tiernan Products Co Inc., Br. amér. 2.073.256, 1937. (Inventeurs : F. C. SCHMELKES et H. C. MARKS.)

13. F. C. SCHMELKES. *Journ. amer. Water Works Assoc.*, 1933, **25**, p. 695 ; A. F. GUITERAS et F. C. SCHMELKES. *Journ. biol. Chem.*, 1934, **107**, p. 235 ;

collaborateurs ont étudié l'action de la dichlorazodicarbonamidine sur les matières organiques de la manière suivante.

Ils ont maintenu, à 37°, des solutions ou suspensions de divers composés organiques dans de l'eau contenant, pour 1 million, 200 p. de chlore actif, sous forme de dichlorazodicarbonamidine. Ils ont prélevé de temps en temps des échantillons de 25 cm³ qui ont été acidifiés, puis le chlore y a été titré au moyen d'une solution centi-normale de thiosulfate de sodium. Des essais comparatifs ont été exécutés en réalisant la même concentration initiale en chlore actif au moyen de chloramine T ou d'hypochlorite de sodium.

En présence de composés organiques exempts d'azote, la concentration en chlore actif n'a pratiquement pas diminué dans le cas de la dichlorazodicarbonamidine. Les sucres, en particulier, sont sans action notable, à l'exception du lévulose qui, en vingt-quatre heures, provoque une diminution de la concentration en chlore actif de 69 p. pour 1 million (la concentration initiale étant 200 p. pour 1 million). Le cholestérol, les taurocholates et les oléates sont sans action appréciable.

La chloramine T et surtout les hypochlorites sont beaucoup plus sensibles. Ainsi, dans le cas du lévulose, leurs solutions sont exemptes de chlore actif au bout de vingt-quatre heures.

Les matières azotées ont une action plus marquée sur la dichlorazodicarbonamidine, mais beaucoup plus faible cependant que sur la chloramine T et sur l'hypochlorite de sodium. Ainsi, en présence du sérum sanguin de mouton à 25 %, la concentration en chlore passe en une heure de 200 à 40 p. pour 1 million dans le cas de l'hypochlorite de sodium et de la chloramine T, tandis qu'elle ne tombe qu'à 160 p. pour 1 million dans le cas de la dichlorazodicarbonamidine.

Au cours d'une autre série d'essais, on a fait agir les trois mêmes bactéricides sur des préparations de *Staphylococcus aureus* en présence de sérum de cheval. On déterminait le temps nécessaire pour que la préparation soit stérile.

Ces derniers essais ont montré qu'en présence de 10 % de sérum la dichlorazodicarbonamidine est quatre fois plus active que la chloramine T et seize fois plus active que l'hypochlorite de sodium. Elle est respectivement dix et quarante fois plus active en présence de 50 % de sérum.

La dichlorazodicarbonamidine possède donc la propriété de tuer les microorganismes en présence de milieux organiques tels que le sérum sanguin. Elle ne cesse d'agir qu'en présence de produits

fortement réducteurs tels que l'hémoglobine. Son action n'est pas spécifique, mais se manifeste à l'égard de diverses sortes de microorganismes.

EMPLOIS ET POSOLOGIE DE LA DICHLORAZODICARBONAMIDINE. — Les solutions de dichlorazodicarbonamide s'utilisent en remplacement de la solution de DAKIN et de la solution de chloramine T, dans les mêmes conditions que ces deux solutés.

Le ministère britannique de la santé publique en a imposé l'emploi dans l'armée pour le traitement immédiat des blessures.

Dans ce but, on l'utilise aux concentrations de 1 pour 1.600 à 1 pour 3.300, sous forme de solutions salines isotoniques. On peut également l'employer en solutions à 1 pour 500 dans la triacétine ou à 1 pour 2.000 dans l'huile d'olive.

L'emploi de la dichlorazodicarbonamide pour l'usage interne n'est pas recommandé (¹⁴).

Y. MAYOR,

Ingénieur-chimiste (Université de Lausanne).

Les lupins sans alcaloïdes ou « lupins doux ».

Dans une étude récente faite sur la graine de lupin (¹), comme suite à une mise au point que nous avons entreprise en 1923 (²) des travaux effectués sur cette Légumineuse, tant en France qu'à l'étranger, nous avons résumé ce qui a été envisagé depuis cette date, notamment en Allemagne, où le *Lupinus luteus* était considéré par les chercheurs comme une plante d'avenir pour ce pays.

Depuis 1923, les travaux allemands sur les lupins sont nombreux et dirigés dans cinq directions différentes :

1° Les uns portent sur l'élimination rapide et sans frais élevés de l'amertume et des principes toxiques, tout en retirant le moins possible de matières nutritives ; un grand nombre de brevets ont été pris ;

2° D'autres sur la culture, et notamment la sensibilité des lupins (L. jaune en particulier) à l'action de la chaux ;

14. On a récemment constaté que le sel de mercure de la dichlorazodicarbonamide constitue un excellent détonateur pour les explosifs. On le prépare en ajoutant un sel de mercure à une solution aqueuse de dichlorazodicarbonamide (E. I. DU PONT DE NEMOURS et C^{ie}, Br. amér. 2.086.533, 1937).

1. A. GUILLAUME et Mlle A. PROESCHEL. La graine de lupin (poudre entière et tourteau) et son emploi alimentaire. L'huile de graine de lupin. *Revue de Bot. appl.*, 1939, 49, n° 211, p. 161-172.

2. Le lupin : son importance en agriculture, sa composition chimique, ses usages. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1924, 31, p. 146.

3° La sélection a été envisagée dans le but d'obtenir des plantes dépourvues totalement ou partiellement d'alcaloïdes ;

4° L'étude chimique des alcaloïdes du lupin, surtout de la lupanine, a été poursuivie dans les laboratoires ;

5° La question de l'emploi des lupins dans l'alimentation (de l'homme, des animaux), en agriculture et dans certaines industries, a été fortement étudiée.

Dans notre travail sur les graines de *L. albus* et de *L. luteus* (poudre de graines entières, tourteau, farine), très riches en matières protéiques et en phosphates, renfermant une proportion d'huile (surtout *L. albus*), non négligeable et susceptible d'applications, nous avons conclu en pensant que la culture, pour graines, du lupin blanc, pourrait être intensifiée dans notre pays, à la fois dans la métropole et dans nos colonies, et les graines utilisées : 1° pour l'extraction de l'huile ; 2° une partie du tourteau pourrait servir à l'alimentation des animaux ; 3° une autre partie, après blutage, donnerait une farine susceptible d'être employée dans l'alimentation humaine ; 4° le son de lupin servirait dans certaines industries, si un inconvénient grave n'apparaissait ici au point de vue alimentaire : la présence, dans la graine, de principes amers toxiques, d'alcaloïdes (0,5 à 1,5 %) qui restent dans le tourteau, dans l'huile et que nous retrouvons dans la farine.

Pour éliminer ces principes indésirables, deux méthodes s'offrent à nous dont l'étude a été très poussée en Allemagne, mais dont l'une a été envisagée également avec succès dans notre pays, ainsi que nous le verrons plus loin :

1° Enlever l'amertume et les produits toxiques ; les Allemands avaient déjà travaillé cette question, de la désintoxication du lupin, dès avant 1914, à la suite d'accidents survenus dans des troupeaux de moutons (lupinose) : les premiers brevets pris traitaient le lupin par lessivage à l'eau froide (°) ou bouillante, ou par les acides ou alcalis dilués ; pendant la période 1914-1918 et ultérieurement, des méthodes nouvelles furent expérimentées, de nombreux brevets furent pris : emploi de l'eau à 70° maximum pour ne pas coaguler les albuminoïdes, séchage artificiel au moment de la récolte, traitement par la vapeur d'eau sous pression, traitement par l'oxyde d'éthylène et extraction de l'huile par la benzine, etc.

Le grand nombre des procédés préconisés indique que le problème est difficile à résoudre : en effet, la graine de lupin est différente du grain de café (de nature cornée) pour lequel la décaféinisation est réalisée industriellement, puisque les grains de café décaféinisés qui sont présentés actuellement dans le commerce ont à peu près le même

3. Ainsi qu'on le faisait autrefois : voir L. FRANCHET. Une tremperie de lupins à Verdes (Loir-et-Cher) [L'agriculture en Gaule à l'époque romaine]. *Revue scientifique*, 1929, p. 363-376.

arome que les grains de café complets ; ils ont perdu peu de matières solubles nutritives et sont débarrassés en partie (d'après la Loi, ils ne doivent pas renfermer plus de 0 gr. 05 % de caféine contre 1 gr. environ dans les cafés complets) de leurs principes considérés comme nocifs à certains organismes. Cependant, les procédés de détoxication des lupins, étudiés en Allemagne, permettent d'obtenir des poudres de graines ne renfermant pas plus de 0,10 % d'alcaloïdes (contre 0,50 à 1,50 % environ normalement) et ayant perdu peu de leur albumine.

2° La seconde méthode qui, en ce moment, paraît très intéressante, consiste à obtenir par sélection des lupins renfermant très peu d'alcaloïdes et qu'on appelle des « lupins doux », c'est-à-dire privés de l'amertume des lupins ordinaires :

a) Les premiers travaux de sélection génétique furent entrepris par des auteurs allemands ; ces derniers désignent sous le nom de lupins « pauvres en alcaloïdes » ceux dont la teneur est comprise entre 0,025 et 0,05 % et de lupins « dépourvus d'alcaloïdes » ceux qui titrent moins de 0,025 %.

BAUR, en 1926, à l'Institut de Muncheberg, isolait la première variété à faible dose d'alcaloïdes.

R. VON SENGSBUSCH, à la Station d'essai des semences, à Berlin, en 1929, en trouvait deux autres variétés à fleurs blanches et à fleurs jaunes ne contenant que 0,03 et 0,007 % d'alcaloïdes ; de 1933 à 1936 (4), il s'efforçait d'améliorer par hybridation diverses espèces (*L. luteus*, *L. angustifolius*, *L. polyphyllus*), de façon à obtenir des gousses indéhiscentes, des grains à téguments non coriaces et pauvres en alcaloïdes, riches en protéines.

KRONACHER, à Dahlem et à Koppchhof, entreprenait des essais culturels et zootechniques avec les nouveaux « lupins doux » : essais d'alimentation des bovins, ovins, caprins, porcins, poules avec des lupins doux utilisés à l'état vert ou après ensilage de trois mois et demi.

HILDEBRANT et LEMKE, à l'Institut Kaiser-Wilhelm, expérimentèrent sur des lupins jaunes ensilés.

Les résultats d'alimentation fournis par tous ces chercheurs furent reconnus favorables : le fourrage vert ou ensilé était absorbé facilement et ne provoquait aucun trouble, les graines facilement digérées et inoffensives.

Mais les graines de « lupins doux » obtenues en Allemagne restèrent dans ce pays : aucune ne fut livrée à l'étranger. Le Dr Et. CARBONE, de l'Institut zootechnique du Piémont, signalait en 1937 qu'à cette date il n'avait pas été possible à l'Italie de s'en procurer.

4. Sélection de lupins sans alcaloïdes (d'après R. VON SENGSBUSCH). *Revue de Botan. appl.*, 1938, 48, n° 160, p. 709-713.

b) Les Russes, qui avaient fait des essais à la Station expérimentale de Novozybruv à partir de 1923, suivirent l'exemple des Allemands pour l'exportation des semences.

c) C'est alors, par suite de l'impossibilité d'obtenir de l'étranger (Allemagne, Russie) des graines de lupins doux, et devant l'importance du problème, que M. Em. MIÈGE, Chef du Service des Recherches agronomiques du Maroc, essaya de le résoudre directement, ainsi qu'il l'expose dans une étude récente (*) que nous condensons ci-dessous : par sélection génétique, MIÈGE put obtenir en quelques années sept lignées de lupins doux contrôlées chaque année ; plusieurs furent mises en culture récemment avec 10 K^{ss} de graines recueillies en 1939.

Les essais sont en cours ; on peut retenir, des résultats déjà obtenus, que les plantes sont vigoureuses, bien développées, riches en matières azotées et pauvres en alcaloïdes ; les graines renferment des proportions d'alcaloïdes inférieures à 0,10 % : 0,08, 0,05, 0,03, traces indosables. Ces résultats sont donc très intéressants et nous devons féliciter M. MIÈGE et l'encourager à persister dans ses efforts fructueux.

Les graines de lupin (en supposant la question de l'élimination des principes amers et alcaloïdiques résolue, ainsi que nous le disions dans un mémoire précédent) constituent un aliment azoté de grande puissance qui pourrait rendre de précieux services dans l'alimentation de l'homme et des animaux en France et dans nos Colonies, avec, comme sous-produit, l'huile pouvant être utilisée dans l'industrie des savons. Et nous demandons qu'une étude d'ensemble très poussée fût faite dans notre pays sur cette question de la culture des lupins et de leurs emplois, pouvant amener à intensifier dans de très fortes proportions la production des graines, à créer de nouveaux débouchés agricoles et à faire classer ces plantes, dans un proche avenir, parmi les végétaux de grande culture sur les bords de la Méditerranée et dans notre domaine africain.

M. MIÈGE a répondu aussitôt à notre appel en exposant les résultats de ses travaux sur les lupins doux et en demandant à son tour que « diverses espèces de lupins, cultivés actuellement au Maroc comme engrais verts dans les régions de Meknès, en Chaouïa, aux environs de Rabat, trouvent une place marquée en culture d'automne dans certaines autres régions : les sables de la Mamora et surtout le littoral océanique, qu'elles amélioreraient rapidement, tout en fournissant des produits (avec les graines) de valeur incontestable. La culture du lupin dans les zones littorales de la métropole pourrait également être tentée en vue de l'alimentation de l'homme et des animaux ».

5. E. MIÈGE. La production des « lupins doux ». Essais entrepris au Maroc. *Rev. de Botan. appl.*, 1940, 20, p. 16 à 24.

Une nouvelle utilisation de cette graine (Lupin blanc ou mieux Lupin bleu), sur laquelle nous reviendrons dans un prochain article, consiste dans l'emploi après torréfaction, soit comme succédané du café, soit comme produit de substitution.

A. GUILLAUME,

Professeur à la Faculté de Pharmacie
de Strasbourg.

Action des injections intraveineuses d'alcool sur la réserve alcaline du sang (*).

L'éthylothérapie intraveineuse (aux dilutions de 25 à 30 %) est de plus en plus utilisée en médecine. Les résultats obtenus par LANDAU dans le traitement des abcès du poumon et dans les pneumopathies ont été suivis de cures favorables dans les septicémies. CARRIÈRE et HURIEZ ont, en dernier lieu, préconisé cette thérapeutique dans les intoxications barbituriques et LÉON BRUEL l'a recommandée dans le traitement des délires alcooliques (1). C'est au cours de cette application systématique que nous avons été amenés à rechercher les effets du soluté glucosé isotonique additionné de 25 % d'alcool à 95° sur l'organisme, le soluté glucosé ayant été rapidement substitué au soluté de chlorure de sodium alcoolisé primitivement employé, parce que mieux supporté par les malades dont le foie est habituellement plus ou moins atteint, et en vue d'éviter la sclérose des veines.

*
* *

Les recherches que nous avons entreprises nous ont montré que chez les alcooliques chroniques, la réserve alcaline est le plus généralement abaissée. Les chiffres de 55 à 65 cm³ de CO₂ % trouvés dans le plasma sanguin des sujets normaux par la méthode de VAN SLYKE, tombent habituellement au-dessous de 50 chez les alcooliques et descendent même parfois aux environs de 30, comme sous l'influence d'une imprégnation acide répétée. Cette imprégnation acide n'est d'ailleurs pas pour nous surprendre, l'alcool pris en dehors des repas ou absorbé en proportion trop élevée par rapport aux autres constituants du régime se comportant comme un aliment de déséquilibre (2). Parallèlement, on note chez la plupart de ces sujets, spécia-

(*) Note présentée à la Société de Pharmacie le 5 juin 1940.

1. L. BRUEL, *Vers une cure rationnelle de l'alcoolisme chronique*, Paris, 1939.

2. R. LÉCOQ, *Déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux*, 2^e éd., Paris, 1939, p. 183.

lement chez ceux qui ne présentent pas d'ictère, de grosses décharges alcalines dans les urines, le pH urinaire étant alors compris entre 7 et 8.

Nous n'avons pas manqué d'être frappés par la similitude qui unit ces alcooliques chroniques et les lapins, dont la réserve alcaline est basse et l'urine alcaline. L'ingestion d'alcool (5 cm³ d'alcool à 95° dilué avec son volume d'eau) est, en moins de deux heures, suivie chez le lapin d'une chute de la réserve alcaline. Sur le sang prélevé par ponction cardiaque, nous avons, en dehors de cette détermination, dosé les corps cétoniques, par la méthode d'ENGELDT ; l'acide lactique, par la méthode de VON FURTH-CLAUSEN, et l'alcool, par la méthode de NICLOUX. Voici d'ailleurs les résultats de deux expériences donnant chaque fois les moyennes de trois lapins adultes d'un poids de 3 K^{os} environ :

	PREMIÈRE EXPÉRIENCE		DEUXIÈME EXPÉRIENCE	
	Premier prélèvement animaux à jeun	Deuxième prélèvement 2 heures après ingestion d'alcool	Premier prélèvement animaux à jeun	Deuxième prélèvement 2 heures après ingestion d'alcool
Réserve alcaline (en cm ³ ‰) .	32,5	26,1	26,2	20,4
Acétone + acide acétylacétique (en milligr. ‰)	4,4	5,9	4,8	5,5
Acide β hydroxybutyrique (en milligr. ‰)	11,7	12,8	15,0	15,6
Acide lactique (en milligr. ‰) .	94,9	115	75	121
Alcool (en milligr. ‰)	0	41	0	44

La chute de la réserve alcaline, après ingestion d'alcool, s'accompagne, conjointement à la présence d'alcool dans le sang, d'une élévation du taux d'acide lactique, tandis que les corps cétoniques restent normaux. Il s'agit bien ici d'un processus d'acidose et l'acidification progressive des alcooliques chroniques apparaît comme tout à fait comparable.

L'action acidifiante de l'ingestion d'alcool nous fut montrée d'autre manière chez un jeune lapin de 1 K^o 700, présentant des crises de tétanie si graves qu'il était considéré déjà comme perdu ; or, l'ingestion de 5 cm³ d'alcool à 95° dilué avec son volume d'eau suffit à faire disparaître les accidents tétaniques dont on connaît l'origine alcalosique et à rendre ce lapin à la vie normale.

*
* *

Ces faits étant connus, nous nous sommes demandés comment peuvent agir les injections intraveineuses d'alcool dilué et glucosé pratiquées chez nos malades et nous avons effectué sur le plasma sanguin de ces sujets le dosage de la réserve alcaline immédiatement

avant et deux heures après une injection de 50 cm³. Les résultats obtenus pris au hasard du cahier de laboratoire et à la suite furent les suivants :

NUMÉRO du malade	RÉSERVE ALCALINE avant l'injection	RÉSERVE ALCALINE 2 h. après l'injection
1	47,3	53,1
2	38,7	40,6
3	31,0	42,8
4	50,1	51,4
5	58,5	59,4
6	47,1	51,8
7	50,3	56,1
8	45,5	53,4
9	39,0	62,8
10	47,5	61,8
Moyenne	47,5	53,3

Comme on le voit, l'élévation de la réserve alcaline est, en général, très nette. Elle peut cependant rester faible et pratiquement nulle après une première injection alcoolique et s'accroître considérablement par la suite : les injections étant pratiquées à raison de 100 cm³ au total les deux premiers jours, de 80 cm³ les troisième et quatrième jours et 40 cm³ les jours suivants. Les cas 2 et 6 nous en fournissent de bons exemples :

	2	6
Réserve alcaline avant injection	38,7	47,1
Réserve alcaline après 4 jours	45,2	58,1
Réserve alcaline après 8 jours	57,0	61,8

Notons que les modifications observées sont bien dues à l'injection d'alcool et non de glucose, car les modifications restent du même ordre quand le soluté de chlorure de sodium isotonique est substitué au soluté de glucose.

Les malades arrivés à l'hôpital en état de délire aigu ou d'intoxication éthylique chronique s'amélioraient en même temps que s'élevait le taux de la réserve alcaline : délires, tremblement, insomnie, troubles dyspeptiques, phénomènes polynévritiques régressaient, à tel point que, sans moyens de contention violents, le traitement pouvait être cessé après huit à dix jours.

Pour éviter toute possibilité d'erreur, nous avons proscrit toute cure ou toute boisson alcaline ; rien n'a été changé au régime alimentaire du malade simplement obligé de renoncer à ses pratiques d'alcoolisme buccal, ce qui était rendu aisé grâce aux injections intraveineuses d'alcool.

A titre de contrôle, nous avons chez certains sujets supprimé l'alcool buccal sans donner d'alcool intraveineux. La réserve alcaline, dans ces cas, n'a pas varié sensiblement ; elle a conservé ses chiffres faibles ou inférieurs à la normale et les malades ont présenté des

phénomènes d'agitation, de délire onirique, tels qu'on les observe chez les éthyliques privés brusquement de leur alcool.

Ces faits sont à rapprocher des déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux, étudiés par l'un de nous, et dans lesquels les variations acido-basiques jouent un rôle prépondérant. Précisons, pour la compréhension de certains chiffres, que la chute de la réserve alcaline peut, en certains cas, être faible ou nulle, alors que l'acidose des tissus est cependant manifeste ⁽³⁾.

Nous croyons que l'action rééquilibrante de l'alcool dilué intraveineux sur la réserve alcaline pourrait avec avantage être étendue à d'autres cas, notamment en chirurgie où les faibles réserves alcalines coïncidant avec des taux de polypeptides sériques élevés sont à redouter ⁽⁴⁾.

CONCLUSIONS. — L'effet curieux et de prime abord paradoxal de l'injection intraveineuse d'alcool éthylique chez les délirants alcooliques se trouve confirmé et expliqué.

Les alcooliques chroniques présentent le plus souvent une réserve alcaline abaissée et, spécialement ceux qui ne présentent pas d'ictère, un pH urinaire élevé.

L'injection intraveineuse d'alcool (additionné de 3 parties d'un soluté isotonique de glucose ou de chlorure de sodium) rétablit l'équilibre humoral en ramenant la réserve alcaline au taux normal.

L'éthylothérapie pourrait sans doute être étendue avec avantage à d'autres cas où la réserve alcaline est déficiente.

Raoul LECOQ

Léon BRUEL

(Hôpital de Saint-Germain-en-Laye)

Sur la crossoptine.

Qu'on ait attribué des vertus fébrifuges aux *Crossopteryx* ⁽¹⁾, qu'une des deux prétendues espèces de ce genre ait été dotée de l'épithète spécifique de *febrifuga*, que des écorces de l'une d'elles aient même été envoyées au grand phytochimiste allemand HESSE ⁽²⁾ comme un équivalent de la quinine, c'en était assez pour justifier une étude complète de ces Rubiacées. Pourtant un problème de botanique systématique se posait qu'il fallait, croyons-nous, résoudre tout d'abord :

3. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, p. 226.

4. M. LARGET, J. P. LAMARE, A. MEUNIER et R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, p. 232.

1. DALZIEL (J. M.). *The useful Plants of West tropical Africa*. London, 1937, p. 396.

2. HESSE (O.). *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1878, **11**, p. 1546.

les *Crossopteryx Kotschyana* Fenzl et *C. febrifuga* Benth. doivent-ils être tenus pour deux espèces différentes, ou ne faut-il pas au contraire les réunir en un même groupe spécifique ? Dans ce dernier cas, en effet, on pourrait prévoir la similitude des caractères anatomiques et de la composition chimique des deux plantes. Or, la plupart des systématiciens qui se sont occupés des *Crossopteryx*, en particulier OLIVER (3) et plus récemment HUTCHINSON et DALZIEL (4), ayant admis l'identité des *C. Kotschyana* et *C. febrifuga*, il est hautement invraisemblable que le premier possède une structure anatomique profondément différente de celle du second et contienne un alcaloïde qu'on ne retrouve point dans ce dernier.

H. BLAISE (5), qui a consacré sa thèse de doctorat en pharmacie à une étude des *Crossopteryx febrifuga* et *C. Kotschyana*, n'a pas été sans reconnaître qu'« il semble assez étonnant que, dans deux espèces botaniques voisines, on puisse rencontrer des distinctions nettes au point de vue chimique », le *C. febrifuga* étant dépourvu d'alcaloïde alors que le *C. Kotschyana* en renfermerait un, inconnu jusqu'alors, la *crossoptine*. Mais parce que les *C. Kotschyana* et *C. febrifuga* sont pour lui des espèces extrêmement distinctes anatomiquement, la disparité de leur constitution chimique ne lui a pas paru anormale. « Il ne faut pas oublier, écrit-il, que dans l'étude histologique des deux écorces, des différences marquées ont été aussi signalées » : présence dans les régions corticale et libérienne du *C. febrifuga* de grandes cellules sclérenchymateuses qu'on ne retrouve pas dans le *C. Kotschyana*, absence dans la zone libérienne du premier des fibres qu'on observe en grand nombre dans celle du second, enfin existence dans l'écorce et le liber de celui-là de styloïdes d'oxalate calcique, alors que chez celui-ci ce sel se présenterait dans l'un et l'autre tissu sous la forme de macles en oursin, et en outre, dans la couche libérienne, sous celle de sable cellulaire.

Bien plus, ayant pu profiter des résultats de l'étude alors toute récente que LARRIEU (6) avait faite des *Mitragyna* africains, BLAISE a noté que « l'écorce du *Cr. Kotschyana* se rapproche, par ses fibres et ses macles, de celles du *Mitragyna africana* Korth., dont elle s'éloigne cependant par l'absence de cellules scléreuses, si abondantes dans cette dernière ».

En outre, bien qu'il ait rapproché les caractères de sa *crossoptine* de ceux des deux bases que LARRIEU avait isolées, l'une du *Mitragyna*

3. OLIVER (D.). *Flora of tropical Africa*. London, III, 1877, p. 43

4. HUTCHINSON (J.) et DALZIEL (J. M.). *Flora of West tropical Africa*. London, II, 1931, p. 69.

5. BLAISE (H.). *Les Crossopteryx* africains. Etude botanique, chimique et pharmacologique. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1932.

6. LARRIEU (P.). Deux *Mitragyna* africains, le Bahia (*M. macrophylla* Hiern) et le Diou (*M. africana* Korth.). *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1930.

stipulosa O. Kuntze (= *M. macrophylla* Hiern), l'autre de ce qu'il croyait être le *Mitragyna inermis* O. Kuntze (= *M. africana* Korth.), BLAISE a pris soin d'affirmer que « l'alcaloïde cristallisé du *C. Kotschyana* ne semble pas pouvoir être rapproché des deux alcaloïdes retirés par P. LARRIEU des écorces du *Mitragyna africana* et du *Mitragyna macrophylla* », car, d'après lui, « ces trois alcaloïdes ont des compositions différentes, des caractères physiques et des réactions colorées dissemblables », qu'il a opposés dans un tableau que nous reproduisons après l'avoir toutefois allégé de ce qui concerne l'alcaloïde que LARRIEU a cru extraire du *Mitragyna inermis* (= *M. africana*), alors qu'il provenait en réalité d'une Rubiacée encore indéterminée.

	Crossoptine (H. BLAISE)	ALCALOÏDE extrait par LARRIEU du <i>Mitragyna stipulosa</i> (<i>M. macrophylla</i>)
Formule probable	$C_{16}H_{15}NO_8$.	$C_8H_{10}NO_8$.
Point de fusion	218-219°.	146°.
Réactif de MANDELIN	Coloration rose devenant verte.	Coloration rouge devenant violet sur les bords.
Acide sulfurique et bichromate de potassium. . . .	Coloration rouge foncé, puis orangé et vert.	Coloration rouge foncé, vibrant au vert rapidement (*).
Acide sulfurique et permanganate de potassium. . .	Coloration rouge vif.	Stries rouges virant au vert.

1. En réalité LARRIEU avait écrit : « Coloration rouge, fonçant rapidement, pour virer finalement au vert ».

A ce tableau, il convient d'ajouter celui qu'on peut obtenir en rapprochant la description que BLAISE a donnée de sa crossoptine, d'une part, de celle que LARRIEU a publiée de la base encore impure extraite par lui du *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*), d'autre part de celle par laquelle nous avons caractérisé (*) la mitrinerinine, c'est-à-dire l'alcaloïde pur que nous avons pu extraire à la fois des *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*) et *M. inermis* (= *M. africana*) et préparer par recristallisation de la base de LARRIEU elle-même (*).

Pour interpréter avec exactitude le tableau ci-dessus et celui des pages 200-201, il convient de remarquer que, si les caractères attribués par BLAISE à sa crossoptine sont ceux d'un corps unitaire, la description que LARRIEU a donnée de l'alcaloïde extrait par lui du *M. stipulosa* (= *M. macrophylla*) ne paraît pas s'appliquer à

7. RAYMOND-HAMET et MILLAT (L.). C. R. Ac. Sc., 1934, 199, p. 587-589 : Bull. Sc. pharmacol., 1934, 41, p. 533-536 ; Journ. de Pharm. et de Chim., 1934, (8^e s.), 20, p. 577-584.

8. RAYMOND-HAMET et MILLAT (L.). Journ. de Pharm. et de Chim., 1934, (8^e s.), 20, p. 577-584.

une substance réellement pure et rigoureusement définie. En effet, après avoir parlé d'un alcaloïde amorphe dont il a fait connaître le comportement à l'égard de divers solvants, puis après avoir déclaré qu'il avait pu le « faire cristalliser... dans l'alcool éthylique, l'éther, le benzène » et l'obtenir ainsi « sous forme de prismes plus ou moins allongés, très réfringents » qu'il a représentés dans deux microphotographies, LARRIEU ne s'est plus occupé, semble-t-il, que de l'alcaloïde amorphe. Or, au dire même de son auteur, cet alcaloïde amorphe se scinde dans l'éther anhydre en deux portions : la première, « soluble, se présente sous forme d'une poudre blanche parfois cristallisée et fusible aux environs de $+ 146^{\circ}$ (point de fusion pris par la méthode du tube capillaire) », la seconde, « insoluble, plus abondante, est une poudre blanche très légère, amorphe, très amère, se laissant difficilement mouiller par l'eau et fondant vers $+ 208^{\circ}$ ». Et ce n'est qu'après avoir « cru quelque temps à la présence de deux corps différents » que LARRIEU a tenu pour « à peu près certain que ces deux corps correspondent à un même alcaloïde à différents degrés d'hydratation » et cela : d'une part, parce que « la partie insoluble dans l'éther anhydre, dissoute dans une solution d'acide chlorhydrique dilué, précipitée de cette solution par un alcali et séchée rapidement sur une plaque de porcelaine poreuse, se dissout cette fois totalement dans l'éther anhydre », d'autre part, parce que sa « solution chlorhydrique, soumise à l'action des réactifs (précipitants et colorants), donne les mêmes réactions que la partie soluble ».

Mais parce que ces arguments sont pour nous peu convaincants et ne peuvent nous faire oublier : d'une part, que les alcaloïdes amorphes des *Mitragyna* de l'Afrique occidentale donnent les mêmes réactions colorées que la mitrinermine, d'autre part, que la teneur en carbone de l'alcaloïde de LARRIEU calculée sur les résultats de l'unique microanalyse qu'a utilisée cet auteur est très inférieure à celle que nous avons trouvée dans ce même alcaloïde recristallisé, nous tenons l'impureté du produit de LARRIEU pour d'autant plus probable que nous savons : et que les *Mitragyna* contiennent beaucoup plus d'alcaloïdes amorphes que d'alcaloïde cristallisé, et que ce dernier est souvent souillé d'un phytostérol dont on ne peut le débarrasser que par un traitement approprié.

Si l'on tient compte de ces réserves indiscutablement nécessaires, le simple examen des tableaux comparatifs des pages 196, 200 et 201 suffit à établir qu'entre la crossoptine et l'alcaloïde recristallisé du *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*), les similitudes sont infiniment plus nombreuses et plus importantes que les dissemblances.

On peut donc tenir pour démontré que ces deux alcaloïdes sont extrêmement voisins, mais seule la comparaison directe de leurs

échantillons originaux pouvait permettre de décider de leur identité. Grande est donc notre gratitude à l'égard du professeur Em. PERROT qui a bien voulu se dessaisir en notre faveur d'abord de l'alkaloïde isolé par LARRIEU lui-même du *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*), puis de la petite quantité de crossoptine préparée par BLAISE qui figurait dans les collections du Musée de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Malheureusement, alors que nous avons pu précédemment faire recristalliser l'alkaloïde de LARRIEU, nous disposions de si peu de crossoptine que nous avons dû, pour nos observations, utiliser tel quel l'échantillon qui avait servi à établir la description de BLAISE.

Tout d'abord voici, déterminées par la méthode micro-analytique, les teneurs de la crossoptine en solvant de cristallisation, en carbone, hydrogène, azote, enfin en méthoxyle :

Dessiccation à 100°, dans le vide profond et en présence de P_2O_5 .

4 milligr. 155 ainsi traités donnent 4 milligr. 155

4 milligr. 085 ainsi traités donnent 4 milligr. 085

Détermination de la teneur en C et en H.

MILLIGRAMMES d'alkaloïde employés	MILLIGRAMMES d' OH_2 obtenus	MILLIGRAMMES de CO_2 obtenus	TENEUR en H %	TENEUR en C %
4,155	2,75	10,36	7,38	67,99
4,085	2,67	10,18	7,29	67,95
Moyenne.			7,33	67,97

Détermination de la teneur en N (Micro-DUMAS).

MILLIGRAMMES d'alkaloïde utilisés	PRESSION en millimètres	TEMPÉRATURE en degrés	VOLUME	TENEUR en N %
3,732	754	22°	0,239	7,35
4,063	754	21°	0,262	7,43
Moyenne.				7,39

Détermination de la teneur en $O.CH_3$.

(Méthode de F. VIEBÖCK et C. BRECHER).

MILLIGRAMMES d'alkaloïde employés	CENTIMÈTRES CUBES de solution N/100 de thiosulfate de sodium utilisés	TENEUR en $O.CH_3$ %
4,176	2,177	16,16

Ainsi donc, tout comme l'alkaloïde de LARRIEU recristallisé par nous, la crossoptine ne contient pas de solvant de cristallisation et renferme deux groupements méthoxylés, la teneur moyenne en OCH_3 étant pratiquement la même pour les deux alkaloïdes : 16,14 % pour le premier, 16,16 % pour le second, alors que calculée pour deux méthoxyles avec la formule $C_{22}H_{28}N_2O_4$, elle est de 16,14 %.

Quant aux pourcentages moyens en hydrogène et en azote, on peut les considérer comme égaux pour les deux alcaloïdes : 7,39 d'H et 7,40 de N pour l'alcaloïde de LARRIEU recristallisé, 7,33 d'H et 7,39 de N pour la crossoptine, ceux que l'on déduit de la formule $C_{22}H_{28}N_2O_4$ étant de 7,34 pour l'hydrogène et de 7,29 pour l'azote.

Seule, la teneur moyenne en carbone est un peu plus forte pour le premier : 68,80 %, que pour le second : 67,97 %, celle qui correspond à la formule $C_{22}H_{28}N_2O_4$ étant de 68,70 % ; mais, sachant que la mitrinermine pure nous a offert des teneurs carbonées variant de 68,48 % à 68,97 %, nous croyons que la très faible infériorité relative de celle qui correspond aux deux microcombustions qui ont été faites avec la crossoptine est due à la présence dans ce corps d'une minime quantité d'impureté.

Quant au point de fusion, les tableaux comparatifs ci-joints nous révèlent qu'il est à peu près le même pour la crossoptine et pour l'alcaloïde de LARRIEU recristallisé, puisqu'ils le fixent à 218-219° pour le premier, à 215-216° pour le second. Sachant que le point de fusion de la mitrinermine varie assez largement suivant le temps pendant lequel l'alcaloïde a été soumis à la chaleur avant de fondre, nous avons dû, pour obtenir des valeurs strictement comparables, chauffer simultanément et dans le même bain d'acide sulfurique trois tubes capillaires contenant l'un de la crossoptine, le second de l'alcaloïde de LARRIEU recristallisé, le troisième un mélange de ces deux bases. Suivant que le chauffage s'est effectué lentement ou rapidement, le point de fusion, parfaitement identique pour les trois substances, a été de 204-205° ou de 209-210°.

Bien que nous n'ayons pu malheureusement essayer sur chacun des deux alcaloïdes tous les réactifs colorants usuels, nous avons eu cependant la possibilité de constater qu'à l'égard de ceux que nous croyons les mieux appropriés à leur caractérisation, ils se comportent de façon parfaitement identique.

C'est ainsi qu'en trente minutes ils ne communiquent, l'un comme l'autre, aucune coloration tant à l'acide nitrique qu'à l'acide sulfurique additionné de sulfate ferrique et qu'au réactif de FRÖHDE.

C'est ainsi, de plus, qu'en présence de chacun des deux alcaloïdes, le réactif de MANDELIN devient bientôt d'une très belle nuance intermédiaire entre le rouge orangé et l'orangé (*). En quelques instants, la solution est devenue orangée dans sa presque totalité, en même temps que d'un rouge un peu lavé à sa périphérie, où, par suite de la concavité du verre de montre, elle n'a qu'une faible épaisseur. Après quelques minutes, la solution passe au jaune orangé légèrement rabattu

9. Toutes les colorations observées par nous sont rapportées aux types chromatiques du *Répertoire chromatique* de LACOUTURE.

Crosoptine	ALCALOÏDE extrait par LARRIEU du <i>Mitragyna stipulosa</i> (= <i>Mitragyna macrophylla</i>)	ALCALOÏDE extrait par LARRIEU du <i>Mitragyna stipulosa</i> (= <i>Mitragyna macrophylla</i>) et recristallisé par nous
<p>Teneur : environ 0 gr. 2 par kilogramme d'écorses.</p> <p>Créatilité : des aiguilles incolores, légères et soyeuses, se dissolvant dans l'acide chlorhydrique en donnant un chlorhydrate dont BLAISE a seulement fait un sel de sodium, pratiquement dépourvu de pouvoir rotatoire.</p> <p>Très soluble dans : alcool éthylique, méthylque et amylique, éther, benzène, chloroforme et acétone.</p> <p>Insoluble dans l'eau.</p> <p>Point de fusion en tube capillaire : 218-219°.</p> <p>Pouvoir rotatoire dans le chénaire : $\alpha_D^{20} = -34^\circ$.</p>	<p>Teneur en alcaloïde amorphe : environ 0 gr. 149 par kilogramme d'écorses.</p> <p>Comportement, blanc, très amer [voir plus loin].</p> <p>Soluble dans les acides minéraux en donnant des solutions incolores de sels incristallisables.</p> <p>Soluble dans : alcools éthylique, méthylque et amylique, éther, benzène, chloroforme, acétone et acétal.</p> <p>Peu soluble à froid mais soluble à chaud dans le xylol et le pétrole.</p> <p>Peu ou pas soluble dans l'ether de pétrole et le benzène.</p> <p>Insoluble dans l'eau, même à chaud.</p> <p>Point de fusion $\left\{ \begin{array}{l} \text{au-dessus de } 208^\circ \\ \text{capillaire} \end{array} \right\}$ au-dessus de 146°.</p>	<p>Créatilité, blanc.</p> <p>Point de fusion en tube capillaire : 215-216°.</p> <p>Pouvoir rotatoire dans le chloroforme : $\alpha_D^{20} = -28^\circ$.</p>
<p>La solution chlorhydrique donne un précipité blanc avec le Réactif de MAYR, les acides silicotungstique et phosphotungstique, les solutions de manganate et de cerate, le réactif de POLASSE et d'ammoniaque; rouge brun avec le Réactif de BOUCHARD; rouge avec le Réactif de BOUCHARD; rouge avec le Réactif d'acide silicotungstique ou phosphotungstique, mais il a été noté que ceux qui provoquent les précipités blancs avec le Réactif de MAYR, dans un excès de celui-ci à l'exception toutefois de celui produit par l'ammoniaque.</p>	<p>La solution chlorhydrique donne un précipité blanc avec le Réactif de MAYR, les acides silicotungstique et phosphotungstique, les solutions de manganate et de cerate, le réactif de POLASSE et d'ammoniaque; rouge brun avec le Réactif de BOUCHARD; LARRIEU n'a rien dit de son comportement, mais il y a un excès de celui-ci à l'exception toutefois de celui produit par l'ammoniaque.</p>	<p>Par de coloration après 30 minutes, les Réactifs d'EWANS, de FRÉMAN et de MARQUA, avec l'acide sulfurique additionné de sulfure de ferrique ou de persulfate.</p>
<p>Coloration rose rougeâtre avec l'acide sulfurique, additionné de ferrioxalure.</p> <p>[Voir tableau précédent.]</p>	<p>La solution de l'alcaloïde dans 1 cm³ d'acide acétique donne une coloration jaune.</p> <p>Acide sulfurique donne une coloration brun qui vire au rose par addition de 1 à 11 gouttes d'aldéhyde formique à 40%. Étendue de 2 à 10 gouttes d'aldéhyde formique à 40%, la coloration se décolore et acquiert une fluorescence verte.</p> <p>Valeurs microanalytiques (d'après une seule combustion et un unique dosage de N).</p> $\begin{array}{l} C = 63.88\% \\ H = 7.12\% \\ N = 7.3\% \end{array}$	<p>Par de coloration après 30 minutes, les Réactifs d'EWANS, de FRÉMAN et de MARQUA, avec l'acide sulfurique, qu'avec le Réactif de FRÉMAN.</p>
<p>Coloration rose rougeâtre avec l'acide sulfurique, additionné de ferrioxalure.</p> <p>[Voir tableau précédent.]</p>	<p>Valeurs microanalytiques (d'après une seule combustion et un unique dosage de N).</p> $\begin{array}{l} C = 63.88\% \\ H = 7.12\% \\ N = 7.3\% \end{array}$	<p>Avec le Réactif de MARQUA, coloration passant du rouge orangé, à vert, puis au bleu, au rouge, au jaune, au vert et enfin au vert.</p> <p>Valeurs microanalytiques (moyennes de 2 opérations).</p> $\begin{array}{l} C = 63.88\% \\ H = 7.12\% \\ N = 7.3\% \\ OCH = 16.14\% \end{array}$

de noir, puis elle vire peu à peu au jaune vert très faiblement rabattu de noir, enfin à un vert magnifique à peine rabattu de noir.

C'est ainsi en outre que l'addition de 11 gouttes d'aldéhyde formique commerciale à la solution dans l'acide sulfurique, soit de la crosoptine, soit de l'alcaloïde de LARRIEU recristallisé, fait apparaître une magnifique coloration intermédiaire entre le rouge violet et le violet, quoique plus proche de celui-là que de celui-ci.

C'est ainsi enfin que l'acide sulfurique, dans lequel on a dissous l'un ou l'autre des deux alcaloïdes, acquiert, quand on y ajoute de l'oxyde de cérium anhydre, une teinte rouge orangé qui passe à l'orangé, au jaune orangé et au jaune vert.

Ajoutons que le peu que l'on sait de l'action pharmacologique de la crosoptine s'accorde avec les résultats de l'étude qui a été faite tant de l'alcaloïde extrait par LARRIEU du *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*) que de la mitrinerimine pure^(*). A des doses de l'ordre de 0 gr., 01 par kilogramme de chien, les deux bases sont hypotensives et ne modifient pas les effets hypertenseurs et vasoconstricteurs rénaux de l'adrénaline. Quant à la vaso-constriction rénale qui n'a été constatée qu'après l'injection de crosoptine, elle tient *peut-être* à ce que — nous avons pu le constater personnellement — la solution injectée préparée par le regretté Dr P. BOUNCET était très fortement acide.

S'ajoutant à celles de BLAISE, de LARRIEU et de nous-même qui sont résumées dans les tableaux comparatifs qui précèdent et les corrigeant même sur cer-

10. RAYMOND-HAMET. C. R. Soc. Biol., 1934, 416, p. 1337-1339.

tains points, les observations que nous venons de faire connaître nous permettent d'affirmer que la crossoptine est identique à l'alcaloïde extrait par LARRIEU du *Mitragyna stipulosa* (= *M. macrophylla*) recristallisé par nous, c'est-à-dire à notre mitrinermine.

S'abuserait cependant sans conteste celui qui, faisant état de cette identité, croirait que la mitrinermine existe non seulement — comme nous l'avons découvert ⁽¹¹⁾ — dans les genres *Mitragyna* et *Ouroparia* de la tribu des Rubiacées-Naucléées, mais encore dans le genre *Crossopteryx* de la tribu des Rubiacées-Cinchonées.

En réalité, si BLAISE a pu s'étonner de la grande dissimilitude anatomique des écorces des *Crossopteryx febrifuga* et *C. Kotschyana* c'est tout simplement parce que les premières seules provenaient d'un *Crossopteryx*, les secondes étant incontestablement celles d'un *Mitragyna*. Nous n'en voulons ici pour preuve que certaines des conclusions d'un des plus importants mémoires qui aient été consacrés à l'anatomie des Rubiacées ⁽¹²⁾. Son auteur, le grand botaniste allemand SOLEREDER, n'y affirme-t-il pas, en effet, que dans le genre *Mitragyna*, en l'espèce dans le *M. inermis* (Sénégal, SIEBER n° 20. — Herbarium München, sub nom. *Stephegyne africana* Walp.), les cristaux d'oxalate de chaux se présentent sous la forme de sable cristallin et de macles en oursin, alors que dans le genre *Crossopteryx*, et en fait justement dans le *C. Kotschyana* (Djurland, SCHWEINFURTH, n° 1904. — Herbarium München), ce sel calcique est représenté exclusivement par des styloïdes et des macles en oursin, jamais par du sable cristallin.

L'étude histologique que nous espérons pouvoir faire bientôt des *Mitragyna stipulosa* O. Kuntze, *M. inermis* O. Kuntze et *M. ciliata* Aubréville et Pellegrin, c'est-à-dire des trois espèces de ce genre qui croissent en Afrique occidentale, nous révélera peut-être l'espèce à laquelle il faut rapporter les écorces que BLAISE a cru à tort être celles du *Crossopteryx Kotschyana*.

RAYMOND-HAMET.

11. RAYMOND-HAMET. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, p. 1383-1385 et *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **428**, p. 777-780.

12. SOLEREDER (H.). *Bull. Herb. Boissier*, 1893, (1^{re} s.), **4**, p. 313, 316 et 321.

NOTES DE PHYTOTHÉRAPIE

L'Erigeron ou Vergerette du Canada (*Erigeron canadense* L.).

L'ERIGERON.

AU Professeur RENÉ FABRE.

Sur le sol qu'ont rougi de sordides ferrailles,
Parmi les pots cassés et les fonds de futailles,
L'Erigeron fécond, svelte et droit comme un i,
Sous le ciel de Paris pullule à l'infini.

Si le Destin railleur permet qu'il s'encanaille
Au contact plébéen de cette ribaudaille,
Il faut que d'un méfait il ait été puni
Comme un fils de marquis chez les truands banni :

Car tout est noble en lui, son délicat feuillage
D'un joli vert cendré, le duvet transparent
De ses fleurons neigeux plus légers qu'un nuage.

Mais il porte le poids écrasant de la peine
D'avoir quitté les bords calmes du Saint-Laurent
Pour la cité bruyante où bavarde la Seine.

C'est, en effet, comme son nom l'indique, des régions qu'arrose le Saint-Laurent, l'immense fleuve de l'Amérique du Nord célèbre par ses rapides et par ses lacs, que l'*Erigeron canadense* est originaire : mais l'auteur du sonnet qu'on vient de lire exagère peut-être un peu, comme cela arrive souvent aux poètes, en nous vantant ses allures aristocratiques : sans manquer d'élégance, c'est, en réalité, une herbe assez modeste dont ni les tiges dressées donnant naissance à des rameaux garnis de feuilles pubescentes, lancéolées, bordées de cils roides, ni les minuscules fleurs blanches où les fleurons de la circonférence dépassent à peine ceux du centre et auxquelles succèdent des akènes formant une houppe globuleuse, ne donnent l'impression de ce que BARBEY D'AUREVILLE eût appelé « quelque chose de ruisselant d'inouïsme et de majesté ». Elle n'a vraiment de remarquable que la facilité avec laquelle elle se reproduit : le bord des chemins, les terres en friche, les terrains vagues où les décombres voisinent avec les tas d'ordures, tout lui est bon pour manifester sa fécondité : aussi est-elle devenue en France une des plantes adventices les plus communes depuis qu'au XVII^e siècle elle y fut intro-

duite avec des peaux de castor qu'elle avait servi à emballer. Elle n'eut, d'ailleurs, pas à regretter la longue traversée qu'elle avait eu à subir, car elle ne tarda pas à servir de point de mire aux investigations des plus illustres botanistes de l'Europe et à figurer parmi les curiosités de la flore du Nouveau Continent.

Inscrite pour la première fois sous le nom d'*Aster Canadensis annuus* dans le Catalogue des plantes du Jardin de Blois, publié en 1653 par Abel BRUNYER, médecin de GASTON, duc d'Orléans⁽¹⁾, elle fut étudiée plus tard par deux naturalistes italiens, P. BOCCONE et G. ZANONI. Le premier, qui l'appelle *Conyza Canadensis annua acris alba linariae folio*, signale l'âcreté de sa saveur mais déclare qu'elle exhale, lorsqu'elle est sèche, un parfum assez agréable d'orange, *non insuavi Maji Aurantii odore placet* : « Certains auteurs, dit-il, nient qu'elle ait été apportée de la Crête, du Canada ou de tout autre pays, malgré le témoignage des vieux Parisiens auxquels, dans leur jeunesse, elle fut inconnue : depuis, elle s'est répandue, comme si on l'avait semée, grâce à l'abondance de ses graines papescantes que le vent dissémine facilement çà et là⁽²⁾. » Le second, qui en fait une variété des Verges d'or (*Virga Aurea Virginiana irsuta annua di fiore pallido*) lui trouve une saveur poivrée et une odeur comparable à celle du radis⁽³⁾. A quelques années de là, le célèbre botaniste anglais R. MORISON précisa que la plante avait pour berceau la Virginie, le Canada et autres régions de l'Amérique baignées par la mer Boréale et lui conserva le vocable proposé par BOCCONE de préférence à celui d'*Eupatorium cannabinum Americanum angustifolium* que son compatriote PARKINSON lui avait assigné⁽⁴⁾. Une nomenclature si compliquée était bien faite pour mettre à une rude épreuve la mémoire des phytographes : LINNÉ vint heureusement à leur secours en remplaçant ces dénominations « longues d'une toise » par le terme d'*Erigeron canadense* qui eut, en outre, l'avantage de fournir aux étymologistes l'occasion de donner des preuves de leur érudition ; c'est ainsi que, d'après DE THEIS, le mot *erigeron* viendrait de ἔως (printemps), ἐρ-ων (vieillard), par allusion à la tête chauve que, dès le commencement du printemps, présente le réceptacle nu de la plante. A cette étymologie un peu tirée par... le manque de cheveux, je préfère celle dans laquelle A. GENTIL remplace ἔως par ἔριον (laine).

C'est au début du siècle dernier que l'*Erigeron canadense* attira l'attention des chimistes et que le docteur DE PUY constata dans toutes ses parties la présence d'un extractif amer, de tanin, d'acide gallique

1. BRUNYER (A.). *Hortus regius Blesensis*, 1653.

2. BOCCONE (P.). *Icones et descriptiones rariorum plantarum Siciliæ, Melitæ, Galliæ et Italiæ*, 1674, Tab. 46.

3. *Istoria botanica* di GIACOMO ZANONI, 1675, Cap. CVII.

4. MORISON (R.). *Plantarum historia universalis Oxoniensis*, 1715, Pars III, Sect. VII.

et d'une huile volatile ⁽⁵⁾. En 1881, F. VIGIER et C. CLOËZ, ayant fait une ample récolte de la plante « sur l'emplacement de la nouvelle Ecole de Pharmacie et autour de l'église Saint-Germain-des-Prés », en retirèrent, par distillation, la quantité d'essence nécessaire à des expériences ayant pour but de déterminer sa présence dans l'essence de menthe : 1 K° du végétal entier leur en fournit 7 gr. ; ils n'en obtinrent que 4 gr. de 1 K° de racine ⁽⁶⁾. C'est un liquide fluide, incolore ou jaune clair, à odeur aromatique sui *generis* rappelant un peu le carvi, à saveur âcre et piquante, qui, déposé sur la peau, en provoque la rubéfaction. Au contact de l'air, elle se résinifie rapidement, devient plus épaisse et plus foncée : il s'en sépare parfois des cristaux. Formée en majeure partie de *limonène* droit, elle renferme, en outre, du *terpinéol*, du *citronellol* et peut-être même du *menthène* (L. REUTTER). On peut admettre avec NADKARNI que c'est à cette essence associée au tanin que sont dévolues les propriétés pharmacodynamiques qu'ont reconnues à l'*Erigeron*, principalement en Amérique, plusieurs cliniciens parmi lesquels il faut citer DE PUY, BOURNONVILLE, PROCTOR, BARTHOLOW, MOONAN, DE LAVAL-THIERNEY. Tous s'accordent à le considérer comme un remède d'une grande efficacité contre la diarrhée, la dysenterie et les entérorragies de la dothiéntérie. DE LAVAL-THIERNEY a publié une étude dans laquelle il signale les succès qu'il en a obtenus pour tarir les hémorragies de tout genre et particulièrement les métrorragies ⁽⁷⁾ : l'essence, d'après R. BARTHOLOW, à la dose de V gouttes toutes les trois ou quatre heures, combat l'albuminurie et calme le ténésine dans les cystites : elle rend également de grands services dans les catarrhes des voies respiratoires et autres affections similaires ⁽⁸⁾. NADKARNI, qui la considère comme le principe actif de la drogue, confirme ces effets : il trouve, en outre, des indications à son emploi dans les hémoptysies apyrétiques, dans les hémorragies intestinales passives ou liées à la fièvre typhoïde, dans la lithiase urinaire ⁽⁹⁾.

Malgré d'assez nombreux essais, l'*Erigeron* m'a paru médiocrement actif comme hémostyptique : je l'ai trouvé, dans le traitement des métrorragies, de beaucoup inférieur aux autres simples qu'on emploie en pareils cas, à la Bourse à Pasteur, à la Prêle, au Cyprés, au Chardon-

5. PUY (C. E. DE). An inquiry into the botanical history, chemical properties and medicinal qualities of the *Erigeron canadense*. *Tr. phys. med. Soc. N. Y.*, 1817.

6. VIGIER (F.) et CLOËZ (C.). L'*Erigeron canadense*. Essence d'*Erigeron canadense*. Présence de cette huile volatile dans les essences de menthe d'Amérique. *Union pharm.*, septembre 1881.

7. DE LAVAL-THIERNEY. De l'emploi de l'huile d'*Erigeron canadense* dans le traitement des hémorragies, particulièrement des hémorragies utérines. *Clinique Montréal*, 1895.

8. BARTHOLOW (R.). Note on some uses of the oil of *Erigeron*. *Phys. and Surg.*, Ann Arbor, Mich., 1887.

9. NADKARNI (K. M.). *Indian materia medica*. Bombay, 1927.

Marie, au Lamier blanc. Par contre, je l'ai souvent prescrit avec avantage comme antidiarrhéique dans différents cas d'entérites aiguës où il a modéré l'hypercrinie intestinale sans entraîner les troubles inflammatoires et la constipation qui peuvent résulter d'un blocage trop brusque. Mais c'est dans le rhumatisme chronique et dans la goutte que j'en ai obtenu les meilleurs effets, effets qui me paraissent imputables à une action uricolytique, car on voit, sous son influence, l'élimination de l'acide urique et des urates subir une forte augmentation : sans doute agit-il alors par son essence en stimulant l'épithélium rénal, par son tanin en détruisant les déchets leucocytaires dont A. BRISSEMORET a précisé le rôle dans la formation de l'acide urique. Je peux, en faveur de cette façon de voir, invoquer le témoignage du docteur Joseph BREL, bien connu de tous mes lecteurs par ses remarquables travaux sur la phytothérapie : de deux observations qu'il a relatées dans une communication à la Société de Thérapeutique il conclut que l'*Erigeron* possède une action antirhumatismale très nette, action à laquelle paraît participer la richesse de la plante en carbonate de potassium, dont ses cendres contiennent, d'après DULAC, de Rouen, une proportion de 5 à 6 % (10).

Enfin, tout récemment, dans le service du professeur NOBÉCOURT, à l'Hôpital des Enfants-malades, j'ai vu, chez un enfant de douze ans atteint de néphrose lipoïdique, l'*Erigeron* déclencher une importante crise de diurèse. Le malade, qui présentait des œdèmes avec une monstrueuse bouffissure du visage, se désinfiltra complètement après qu'on lui eut administré pendant quatre jours une dose quotidienne de 1 gr. d'un extrait aqueux que le professeur René FABRE avait bien voulu faire préparer avec la plante, extrêmement abondante dans l'hôpital, autour de bâtiments en construction : la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures atteignit 3 litres et l'enfant perdit 4 K^{os}. Le professeur R. DÉRRÉ, dans une leçon qu'il fit sur ce cas particulièrement intéressant, fut d'avis que, si l'*Erigeron* ne jouait, dans la néphrose lipoïdique, qu'un rôle secondaire, il pouvait s'y comporter comme un utile auxiliaire en favorisant l'évacuation des infiltrats.

Aux praticiens qui désireraient expérimenter ce médicament qu'on se procure si facilement et dont le prix de revient des plus modeste égale le manque de toxicité, je conseille d'employer soit l'infusé de la plante à 5 % (300 gr. *pro die*), soit les extraits mou (0,50 à 1 gr.) et fluide (2 à 4 gr.). On prescrira, par exemple, comme je le fais habituellement, la potion suivante :

Extrait mou d' <i>Erigeron canadense</i> , en grammes . . .	0,50 à 1
Sirop de Menthe, en grammes	30
Eau, en centimètres cubes	Q. S. 150

A prendre en 3 fois entre les repas.

10. BREL (J.). La Vergerette du Canada. Histoire et applications thérapeutiques. Bull. de la Soc. de Thérap., séance du 8 juin 1932, n° 7.

Quelles que soient les préparations qu'on adoptera, elles sont des auxiliaires de l'art de guérir assez utiles pour qu'en leur faveur on pardonne à l'*Erigeron canadense* l'humeur vagabonde qui en a fait l'espèce messicole la plus envahissante, la mauvaise herbe la plus honnie des cultivateurs.

HENRI LECLERC,

Ancien président de la Société de Thérapeutique,
Rédacteur en chef de la Revue de Phytothérapie.

VARIÉTÉS

Les « *Solanum* » cultivés pour l'alimentation (1).

Le genre *Solanum* comprend au moins 1.500 espèces ou formes décrites actuellement ; beaucoup d'entre elles ont été améliorées et transformées par la culture : aubergine (*S. Melongena* L.), pomme de terre (*S. tuberosum* L.), tomate (*S. Lycopersicum* L.). Leur propagation, en moins de deux siècles, s'est étendue dans le Monde entier.

Jusqu'à la découverte de l'Amérique, en 1492, la culture était restée primitive et les produits alimentaires de peu de valeur ; mais leur introduction en Europe fut suivie d'un sélectionnement intensif et il convient de noter que les formes améliorées sont devenues plus fragiles vis-à-vis des parasites, sans qu'on ait pu, d'autre part, éviter certains phénomènes de dégénérescence.

Dès l'époque précolombienne, il y a des millénaires, les Indiens connaissaient déjà de nombreuses variétés demi-sauvages de pomme de terre, à saveur âcre et tubercules petits ; ce qui explique qu'au début des premiers essais en Europe, cette plante fut délaissée.

Le tubercule de la pomme de terre est, on le sait, constitué par un *bourgeon tubérisé* inséré sur un rhizome ; de nouvelles variétés semblent apparaître par « mutation gemmaire ».

Les tubercules du *Solanum Commersonii*, venus des Andes, ont donné à LABERGERIE une forme violette (1905) et une forme jaune (1905) qui serait le *S. tuberosum*. A partir du *Solanum Maglia*, WITTMACK a également obtenu de véritables pommes de terre.

Ce phénomène de tuberculisation, que Noël BERNARD pensait

1. D'après Aug. CHEVALIER. Les espèces de *Solanum* cultivées venues du Nouveau Monde ; les origines et les résultats de leur culture. *Rev. Bot. appl.*, 1939, 49, p. 825-835.

résulter de l'association de la plante avec un microorganisme, est mal connu ; cette opinion a été démontrée inexacte par MOLLIARD et MACROU. Faudra-t-il penser avec CUÉNOT à la présence d'organismes ultra-microscopiques comparables aux virus, de taille très réduite rappelant les *Rickettsia* et, comme dit Aug. CHEVALIER, même si ceci était admis, sont-ils indispensables pour qu'il se forme des tubercules ?

Poursuivant des études sur la dégénérescence, COSTANTIN et ses collaborateurs ont conseillé, pour l'éviter, la culture en altitude, mais on a aussi obtenu des tubercules sains en terres basses appropriées, en Hollande, en Irlande, en Bretagne, dans les îles anglo-normandes !

Pour la tomate, les recherches ont produit des améliorations en volumes considérables et la tomate, dite *ponderosa* d'Amérique peut arriver à peser 800 gr.

POMME DE TERRE. — Groupe désigné par DUNAL sous le vocable « potatoe », caractérisé par les feuilles impaires et inégalement pennatiséquées, inermes et la présence de rameaux souterrains souvent tubéreux ; les fleurs sont blanches ou violacées en corymbes terminaux dont le type est le *S. tuberosum* L.

Ce groupe est d'origine chilienne, d'après W. E. SAFFORD et, déjà en 1852, DUNAL en reconnaissait dix-sept espèces, nombre qui s'est considérablement accru à la suite de recherches effectuées dans la Cordillère des Andes jusqu'au Mexique et coordonnées par de nombreux spécialistes en Russie, en Allemagne, en France.

Ce qui est, par-dessus tout, désirable d'obtenir pour l'Europe, ce sont des pommes de terre de bonne qualité, indemnes de maladies et pouvant résister aux grands fléaux qui sévissent aujourd'hui sur ce végétal : pourriture humide (*Phytophthora infestans*), gale noire (*Synchytrium endobioticum*), maladies à virus, comme aussi aux insectes ravageurs tels que le terrible doryphore (*Leptinotarsa decemlineata*) ; or, jusqu'à présent, on est à peu près désarmé.

Il faudrait aussi obtenir une forme adaptée aux pays chauds, pouvant entrer régulièrement dans la ration alimentaire des indigènes. Ce serait peut-être possible en partant du *S. Commersonii*, originaire de Montevideo, en région subtropicale, ou encore d'espèces rencontrées en basse altitude dans la Cordillère.

TOMATES. — Toutes d'origine américaine. La forme *S. esculentum* type est remarquable par ses gros fruits, rouges à maturité, ovoïdes aplatis et côtelés ; c'est la plus répandue dans les jardins d'Europe et des Etats-Unis et même aux colonies. Mais elle dégénère très rapidement pour passer au type « tomate cerise » (*Lycopersicum cerasiforme* Dunal).

La grosse tomate à fruits lobés est une monstruosité.

AUBERGINE. — Originaire de l'Arabie et de l'Inde, mais introduite en Amérique il y a deux ou trois siècles, c'est une plante à gros fruits violets qui demande, pour son développement, des régions chaudes ; elle croît particulièrement dans la zone méditerranéenne et dans les pays tropicaux : *S. esculentum* v. *inermis* Dun. au Brésil, *S. sycophanta* Dun. au Venezuela, dont les feuilles sont tomenteuses, *S. texanum* Dun. à fruits rouges qui, peut-être, n'appartient pas au même groupe?

MORELLES. — Les fruits petits, de la grosseur du cassis environ, ne se consomment pas et sont même toxiques, mais de nombreuses variétés, sans doute pauvres en solanine, donnent des feuilles utilisées comme les épinards, telles sont : *S. nudiflorum* Jacq. et *S. guineense* L. en Afrique tropicale, *S. fistulosum* C. Richard, *S. oleraceum* Dun. à Cayenne et aux Antilles.

Le *S. nigrum* L., ou morelle noire, est devenu spontané en Europe ; c'est une mauvaise herbe des jardins, qui n'est pas alimentaire.

POMMES DE LOUP. — Les fruits de quelques espèces sont considérés comme comestibles ; la plus répandue en Amérique tropicale est : *S. lycocarpum* St. Hil., arbuste de 2 à 4 m. de haut, qui vit dans les friches de presque tout le Brésil.

Les fruits globuleux atteignent la grosseur d'une pomme de reinette et possèdent un parfum rappelant celui de l'ananas. Ils sont connus au Brésil sous le nom de « fructa de lobo », ou « beringela ».

NARANGITAS ET PEPINOS. — Ces deux groupes sont essentiellement américains et cultivés pour leurs fruits améliorés.

Les premiers sont représentés par les *S. quitoense* Lamk., *S. Gilo* Raddi, *S. Topiro* H.B.K. et connus sous le nom d'« oranges du Pérou ». Les pépinos ou guayavos sont fournis par le *S. muricatum* Ait. et cultivés au Pérou.

EM. PERROT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

H. CARON et D. RAQUET. **Tableaux d'analyse chimique qualitative.** 1 vol. in-8°, 91 pages. Prix : 45 francs. Lib. VUIBERT, Paris, 1940. — Les *Tableaux d'analyse qualitative* de nos très distingués collègues MM. CARON et RAQUET viennent de paraître pour la troisième fois.

Comme dans les éditions antérieures, les auteurs ne se sont pas contentés

de grouper, sous forme de tableaux, les réactions principales des ions et leur séparation dans un mélange, l'ouvrage comporte, en outre, des notes explicatives concernant la conduite d'une analyse en général et les particularités des réactions, non seulement pour les réactions des composés minéraux, mais aussi pour celles des principaux acides organiques.

Les méthodes de l'analyse par voie humide sont plus spécialement décrites; toutefois, un chapitre est consacré à celles qui s'appliquent à l'analyse par voie sèche.

De plus, cette nouvelle édition se distingue des précédentes par d'heureuses additions. Plusieurs nouvelles réactions sont indiquées, notamment celles qui mettent en jeu des réactifs organiques dont l'emploi est devenu si commode. Enfin, un tableau de la solubilité des principales substances complète la documentation.

Cet ouvrage, qui était jusqu'ici destiné surtout aux étudiants, s'adresse maintenant à un public plus étendu grâce à l'introduction de deux nouveaux chapitres : l'un consacré aux caractères analytiques d'éléments relativement rares dont quelques-uns se rencontrent assez fréquemment dans les alliages industriels, l'autre relatif aux réactions permettant de déceler dans l'atmosphère certains poisons volatils, toxiques à faible dose. C. BEDEL.

PALAZZOLI (M.) et NITTI (F.). **Traitement de la blennorrhagie par le sulfamide, une sulfone et leurs dérivés.** Préfaces de MM. F. LE GUEU et E. FOURNEAU. 1 vol. in-8°, XIV-195 pages, 19 figures dont 6 hors texte. Prix : 40 francs (0 doll. 90), MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1939. — Cet ouvrage, préfacé par deux maîtres incontestés, un urologue et un chimiste, traite d'un chapitre de thérapeutique qui vient d'être entièrement rénové grâce à certaines découvertes de la chimie de synthèse.

C'est en 1935 que l'on a commencé d'appliquer un amide de diazoïque au traitement de diverses affections microbiennes, streptococcies en particulier. L'étude systématique des deux noyaux aromatiques de sa molécule et des groupements chimiques qui leur sont accolés a permis de reconnaître qu'un composé plus simple, le para-aminophénysulfamide, est doué de propriétés antimicrobiennes analogues. Bientôt, on a étendu aux pneumococcies et aux affections à diplocoques (blennorrhagie, méningite cérébro-spinale) les indications de ces deux composés. Rapidement aussi, par des modifications successives, les laboratoires ont créé une douzaine de corps nouveaux, à propriétés thérapeutiques similaires, en cherchant à atténuer la toxicité, déjà faible, ou les inconvénients des deux premiers composés sulfamidés utilisés.

Selon un plan logique, les auteurs décrivent d'abord le gonocoque et sa culture, puis l'évolution de la gonococcie, les divers traitements : buccal, local, abortif, vaccinothérapie, chimiothérapie, etc. Ils font l'étude des dérivés organiques du soufre employés contre la blennorrhagie, avec leur pharmacologie, leur élimination, leur mode d'action, enfin leur posologie, celle-ci un peu différente selon que le médicament ingéré est employé seul ou associé à divers traitements locaux (lavages, injections urétrales d'argyrol); enfin, ils envisagent les incidents et accidents du traitement chimiothérapique soufré, y compris l'action, si contestée, des sulfamides sur le liquide séminal de l'homme. Les auteurs accordent leur préférence à un traitement mixte (chimiothérapique et local), qui raccourcit toujours la durée de la maladie, évite le plus souvent les complications et, par suite, fait presque disparaître le risque des contaminations.

Bien rédigé et bien présenté, ce livre contient six planches microphoto-

graphiques et se termine par un index bibliographique de 74 références, la plupart relative à des travaux parus pendant les quatre années 1933 à 1938 inclus.

R. WEITZ.

BIERRY (H.) et GOUZON (B.). **Les huîtres de consommation.** Un vol. 136 pages, 8 figures. *Actualités scient. et industr.*, J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1939. — Ce livre, au dire des auteurs, « s'adresse à tous les amateurs d'huîtres, qui ont le désir de connaître la vie curieuse, la valeur alimentaire et thérapeutique de ces mollusques savoureux ». Après un aperçu historique sur l'huître et l'usage qu'en ont fait les gourmets de tous les âges, cet ouvrage donne la description anatomique des deux espèces cultivées en France, la plate « Marennes » et la tortueuse « Portugaise ». La reproduction et la biologie de ces mollusques sont ensuite étudiées, l'intéressante question du « verdissement » faisant l'objet d'un développement particulier.

Les trois derniers chapitres, concernant plus spécialement l'usage alimentaire des huîtres, traitent de leur élevage, de leur valeur nutritive (éléments minéraux, vitamines, facteur antianémique) et des moyens employés pour contrôler leur salubrité. Il faut retenir, en effet, que la consommation des coquillages contaminés constitue trop souvent la cause des endémies typhiques dont on constate la persistance dans les départements côtiers de notre pays, en dépit des décrets édictés depuis une vingtaine d'années sur la protection des parcs et la garantie d'origine conférée par l'étiquette de « salubrité ».

G. VALETTE.

NARBONNE (Gilbert). **Contribution à l'étude des « Ephedra ».** **Ephedra nord-africains et leurs alcaloïdes.** 1 vol. in-8°, 118 pages, 5 fig., dont 3 pl. hors texte. *Th. Doct. Univ. Alger (Pharmacie)*. Imprimerie Victor HEINTZ, Alger, 1940. — Chacun connaît la place importante prise, en quelques années, par l'éphédrine dans la médecine européenne. Bien que les chimistes puissent réaliser la synthèse de cet alcaloïde et de ses isomères, ce sont encore les *Ephedra* de Chine et d'Espagne qui fournissent la majeure partie de l'éphédrine journalièrement employée en thérapeutique. Or l'Afrique du Nord française compte dans sa flore cinq espèces d'*Ephedra*; le nombre de ces derniers atteint même une douzaine, si l'on tient compte des sous-espèces et variétés. Ces plantes habitent tantôt des régions sableuses, tantôt des rocaillies calcaires, souvent au voisinage des *Juniperus*.

En quelques pages, l'auteur rappelle les généralités relatives aux *Ephedra*, puis il étudie plus spécialement l'*Ephedra alata* var. *alenda* Stapf, l'*E. altissima* Desf., l'*E. fragilis*, var. *Desfontainii* et var. *Cossonii* Stapf, enfin l'*E. nebrodensis* Tineo, var. *Villarstii*. Après l'exposé des caractères botaniques et micrographiques, M. NARBONNE entreprend une étude chimique approfondie, indiquant les propriétés, les diverses synthèses et les réactions chimiques de l'éphédrine; ensuite, il passe à l'étude pharmacodynamique et aux applications de cet alcaloïde sympathomimétique, hypertonique et bronchodilatateur.

En ce qui concerne les possibilités d'exploitation des *Ephedra* nord-africains, il y a lieu tout d'abord d'envisager la teneur alcaloïdique. Chez ces *Ephedra*, selon certains auteurs, les régions des nœuds de la tige seraient moins riches en principes actifs que celles des entrenœuds; or, des dosages pratiqués sur la variété *alenda*, par MM. FOURMENT et H. ROQUES, ont, au contraire, donné vers les nœuds 0 gr., 205 d'alcaloïdes totaux pour 100 et 0 gr., 144 % pour les entrenœuds. D'autre part, les extraits aqueux totaux d'*E. alata*, var. *alenda*, sont doués d'une action hypertensive et vasoconstrictrice beaucoup plus marquée que les extraits analogues préparés

avec l'*E. fragilis* ou l'*E. altissima*. En Algérie, c'est donc la variété *alenda* qui semble préférable pour une exploitation dirigée vers l'industrie chimique ou la thérapeutique, mais elle est cependant nettement plus pauvre que la drogue chinoise de bonne qualité. Il reste à déterminer les proportions respectives d'éphédrine et de pseudo-éphédrine dans la plante, l'époque de l'année la plus favorable pour la récolte, les stations dans lesquelles le végétal est le plus riche en alcaloïdes.

Bien ordonné et élégamment édité, ce travail apporte une contribution utile à l'étude des plantes médicinales de l'Afrique du Nord. R. Wz.

COLLET (Henry). **Contribution à l'étude des vins.** Thèse dipl. sup. de Pharm. (Montpellier), 120 pages. Louis JEAN, impr.-édit., Gap, 1939. — La thèse de M. COLLET, comme celle de M. BAYLET analysée précédemment, est inspirée par un même souci d'apporter à l'œnologie le concours de la physique moderne.

L'auteur nous avoue, en matière de conclusion, qu'« à part la détermination de la couleur par le photomètre trichrome, qui est à la portée de tout le monde, les autres mesures demandent un appareillage malheureusement coûteux et sont d'une technique relativement délicate ».

Cette offre d'excuses nous paraît, en vérité, superflue. Chacun sait que toute mesure physique exige la possession d'un appareil; chacun sait aussi que le pharmacien praticien n'en possède guère dans son laboratoire, sinon parfois quelque balance de précision et plus rarement encore un polarimètre d'occasion. Ce n'est donc pas à l'usage de ces confrères besogneux que M. COLLET propose la détermination de l'indice de réfraction des vins, celle de leurs spectres d'absorption et de fluorescence, leur polarimétrie avec source de grand éclat et lumières monochromatiques variées. Ce sont au contraire les grands laboratoires spécialisés en œnologie qui pourront trouver dans ce travail de précieuses indications pour l'orientation de leurs investigations futures. M. COLLET a fait œuvre de prospecteur et, sans le savoir peut-être, il a montré dans quel sens pourrait s'orienter utilement et d'une manière originale l'activité de ceux de nos confrères qui possèdent à la fois l'achalandage et le matériel perfectionné, l'un étant la conséquence de l'autre.

Parmi les résultats les plus importants de ce travail, et abstraction faite d'une présentation rigoureuse des techniques à laquelle M. COLLET s'est astreint, signalons :

1° L'existence d'un maximum dans la courbe d'absorption situé, pour les différents vins, entre $\lambda = 540 \text{ m}\mu$ et $\lambda = 545 \text{ m}\mu$, avec déplacement vers les grandes longueurs d'ondes quand le vin est plus intensément coloré ;

2° L'existence d'une absorption sélective dans l'ultra-violet pour $\lambda = 280 \text{ m}\mu$, par tous les vins qu'ils soient rouges, rosés ou blancs, ce qui conduit l'auteur à l'hypothèse d'un substratum commun pour la matière colorante de ces vins ;

3° La détermination précise des spectres de fluorescence (étendue et intensité) pour chaque échantillon et la mise en évidence d'une plus grande fluorescence dans le cas des vins blancs ou rosés, contrairement à l'opinion de certains œnologues qui attribuent la fluorescence aux matières tanniques ;

4° L'imputation du pouvoir rotatoire pour la plus grande part au sucre interverti et, pour une faible proportion, à une petite quantité d'acide tartrique échappant, selon l'auteur, à la défécation par le sous-acétate de plomb.

En résumé, excellent travail de physique appliquée, bien dans la note moderne, et du meilleur augure pour l'avenir de celui qui l'a patiemment et soigneusement conduit.

R. DOLIQUE.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Analyse chromatographique appliquée aux colorants naturels du vin. GENTILINI (Luigi). *Annali di Chim. applic.*, 1939, **29**, p. 169-183. — L'analyse chromatographique a donné des résultats intéressants, en employant le vin évaporé dans le vide à consistance sirupeuse, puis repris par l'alcool à 96° ou l'acétone. Parmi les adsorbants essayés, seule la magnésie activée par chauffage de 750° à 850° a présenté une sélectivité convenable. Les vins rouges montrent deux couches colorées, l'une en jaune, l'autre en bleu, qui semblent dues, l'une au quercitrin, l'autre à une anthocyanine.

Avec les vins blancs, l'on ne trouve que des teintes jaunes, dues sans doute au quercitrin, peut-être accompagné de carotène ou de xanthophylle.

A. L.

Dosage de l'œnotanin. NÈGRE (E.). *Annales des Falsif.*, 1939, **32**, n° 364-365, p. 175-178. — La proportion d'ammoniaque a une grande importance, lorsque l'on dose l'œnotanin par l'acétate de zinc ammoniacal. L'auteur préconise un réactif contenant, pour 1.000 cm³, 40 gr. d'acétate de zinc et 110 cm³ d'ammoniaque à 22° Baumé.

A. L.

Analyse des jus de fruits et de légumes du commerce. GUILLAUME (A.) et MICHON (M^{lle} M.). *Annales des Falsif.*, 1939, **32**, n° 367-368-369, p. 304-319. — Etude des méthodes d'analyse, et des résultats obtenus. Les jus de fruits du commerce sont, les uns purs, d'autres des jus de fruits dilués avec de l'eau sucrée. La vente de ces derniers devrait être interdite.

A. L.

Analyse des laits altérés ou coagulés. VOIRET (E.-G.). — *Annales des Falsif.*, 1939, **32**, n° 370-371-372, p. 401-404. — L'auteur fait passer les échantillons de lait coagulé, chauffés à 40-50° et additionnés de 1 % d'alcool amylique, dans un émulseur électrique, d'où le lait sort complètement homogène, quel que soit son état initial.

A. L.

Conservation des échantillons de lait. VOIRET (E.-G.) et BONAÏMÉ, *Annales des Falsif.*, 1939, **32**, n° 370-371-372, p. 404-405. — Les auteurs conseillent d'ajouter au lait, en même temps que le bichromate de potassium 1 % d'alcool amylique.

A. L.

Dosage photométrique des substances œstrogènes. II. Une nouvelle réaction colorée pour l'œstriol. Photometric determination of estrogens. II. A new color reaction for estriol. BACHMAN (C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 2, p. 463. — En chauffant les substances œstrogènes à une température supérieure à +100° et en présence d'un mélange d'acide phosphorique et de p-sulfonate de sodium, il se développe dans le cas de

l'œstriol une coloration rouge violacé, tandis qu'il n'est pas observé de coloration avec les autres. Cette réaction permet le dosage de l'œstriol en présence d'œstrone.

R. L.

Une méthode fluorimétrique pour le dosage de la riboflavine dans les aliments. A fluorimetric method for determining the riboflavin content of foodstuffs. HOPSON (A. Z.) et NORRIS (L. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 2, p. 621. — Le dosage de la riboflavine dans les aliments peut être réalisé correctement par une méthode fluorométrique. La riboflavine donne une fluorescence verte sous l'action de la lumière bleue; cette fluorescence est mesurée à la cellule photoélectrique et une correction est faite pour éliminer l'influence des substances étrangères qui absorbent la lumière fluorescente.

R. L.

Urologie.

Acide glycuronique urinaire et urochrome. RANGIER (M.) et DE TRAVERSE (P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 1343. — L'acide glycuronique fait partie de la molécule de l'urochrome, et c'est par son intermédiaire que s'effectue la liaison de l'indoxyle avec la chaîne peptidique.

Cela n'exclut pas la présence, dans l'urine humaine, d'autres dérivés glycuroniques.

P. C.

Sur un dosage de l'acide hippurique par colorimétrie. DENIGÈS (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 972. — L'hypobromite de sodium décompose l'acide hippurique et donne de la benzamide bromée, colorée en rouge, soluble dans le chloroforme ou dans l'éther, avec une coloration encore perceptible pour une proportion de 0 gr., 20 d'acide hippurique par litre.

P. C.

Dosage de la nicotine dans l'urine. The determination of nicotine in urine. CORCORAN (A. C.), HELMER (O. M.) et PAGE (I. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 89. — La méthode colorimétrique au bromure de cyanogène et à la benzidine permet de retrouver entre 88 et 101 % de la nicotine ajoutée à l'urine. La quantité de nicotine excrétée par les fumeurs en vingt-quatre heures est de 1 milligr., 4 à 9 milligr., 8, mais elle semble n'être qu'une petite fraction seulement de la nicotine absorbée.

R. L.

Synthèse de la vitamine C et excrétion par le rat. Vitamin C synthesis and excretion by the rat. MUSULIN (R. R.), TULLY (R. H.), LONGNECKER (H. E.) et KING (C. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 437. — Les rats soumis à une ration scorbutique éliminent cependant de fortes doses de vitamine C par la voie urinaire quand ils reçoivent certaines fractions insaponifiables volatiles de l'huile de foie de fletan ou de la luzerne. Par contre, les acides gras ordinaires, les stérols, les glucides et les protides sont sans action appréciable.

R. L.

Ultramicrodétermination de la thiamine par la méthode de fermentation. Ultramicrodetermination of thiamine by the fermentation method. ATKIN (L.), SCHULTZ (A. S.) et FREY (C. N.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 471. — Le dosage de la vitamine B₁ s'effectue en atmosphère d'azote dans un appareil de WARBURG.

R. L.

Dosage chimique, stabilité et forme de la thiamine dans l'urine. Chemical determination, stability, and form of thiamine in urine. MELNICK (D.) et FIELD (H. Jr.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 97. — La thiamine est excrétée par les urines uniquement sous forme libre (et non phosphorylée) et peut être dosée par la réaction à la *p*-aminoacétophénone diazotée. L'urine doit être maintenue à un pH inférieur à 3 avec SO_4H_2 et conservée sous toluène. R. L.

Chimie biologique.

Influence du déséquilibre alimentaire d'origine lipidique sur la composition du muscle et du sang du pigeon. LECOQ (R.) *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 457. — Les déséquilibres alimentaires lipidique et glucidique aboutissent à la production d'un terrain acidotique qui provoque, chez le pigeon, des accidents polynévritiques, malgré la présence de fortes proportions de vitamines B dans la ration. On observe, dans les deux cas, une augmentation du taux des orthophosphates et du phosphore total acidosoluble dans le muscle, et, seulement dans le déséquilibre lipidique, une chute accentuée de l'acide adénylpyrophosphorique. P. C.

Sur les précurseurs physiologiques de l'adrénaline. VINET (M^{lle} A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 552. — Dans l'élaboration physiologique de l'adrénaline à partir de la dioxypénylalanine, il y a lieu d'envisager deux phases, d'abord une décarboxylation, puis une méthylation avec oxydation de la chaîne latérale. Ces deux transformations ont été réalisées par voie biologique. P. C.

La régulation glucidique. *Nutrition*, 1939, **9**, n° 1 et 2, p. 1 à 77 et 81 à 158. — La revue *Nutrition* (G. DOIN et C^{ie}, éditeurs), a publié, sous la direction du professeur Jean MINET (de Lille), deux numéros spécialement consacrés à l'étude du métabolisme des glucides chez l'homme.

La difficile question du rôle de la glande thyroïde dans la régulation glucidique est abordée par le professeur POLONOVSKI et H. WARREMBOURG. On sait que l'administration de thyroïde ou de thyroxine élève presque toujours la glycémie; inversement, la thyroïdectomie pratiquée sur l'animal détermine de l'hypoglycémie, augmente la sensibilité à l'insuline et contrarie l'hyperglycémie adrénalinique. Par de nouvelles recherches, les auteurs établissent la grande complexité des rapports entre la glycémie et la thyroïde, tant par l'action directe de cette dernière que par l'excitation qu'elle apporte à l'insulino- et à l'adrénalino-sécrétion.

MM. J. CASTAIGNE et J. CHAUMERLIAC se sont livrés à une importante étude critique (58 pages) du rôle des reins dans la détermination du diabète sucré et de ses différentes formes cliniques; ils opposent, au diabète associé à une insuffisance rénale, le syndrome de glycosurie avec glycémie normale ou subnormale, dû en partie à une hyperperméabilité rénale à l'égard du sucre.

MM. LOEPER et PERRAULT envisagent, avec un choix de bibliographie française à l'appui, quelques facteurs méconnus ou négligés de la régulation glycémique, tandis que G. BIZARD étudie la part du lobe antérieur de l'hypophyse (hormone diabétogène et autres) dans cette même régulation.

Citons encore : La répartition des dysrégulations glucidiques en pathologie médicale, par J. MINET et H. WARREMBOURG (p. 103-119); le diabète infantile, par Raoul BOULIN (p. 121-132), l'hyperglycémie en dermatologie, par E. BERTIN et M^{lle} DANIELLE LIÉGEOIS (p. 133-141); hyperglycémies et cures hydrominérales, par E. DUHOT (p. 142-151). Le laboratoire de recherches hydrolo-

giques de Vichy a apporté sa contribution avec deux notes de L. LESCŒUR et M^{lle} J. PATIN, l'une intitulée : Indice chromique plasmatique et cure alcaline chez les diabétiques, l'autre : Indice chromique résiduel de l'urine et cure alcaline; cette dernière montre que, au cours de la cure, l'indice chromique résiduel de l'urine s'abaisse toujours chez les diabétiques, tandis qu'il varie peu chez les malades non diabétiques.

Au total, ces études constituent un excellent ensemble sur des questions de physiologie normale et pathologique qui restent toujours d'actualité.

R. Wz.

Pharmacie galénique.

Le gel de silice comme excipient pour pommades. Il gela di silice come eccipiente nella preparazione di pomate. PONTE (D.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 4, p. 89. — Le gel de silice, mêlé de 10 à 20 % de glycérine, constitue un excipient pour pommades qui convient dans beaucoup de cas. Les pommades camphrée, boriquée, à l'oxyde de zinc, au menthol, soufrée, d'HELMERICH, etc., s'obtiennent très bien et se conservent plusieurs mois. Les pommades mercurielles ne peuvent être préparées, car le mercure ne s'éteint pas. La pommade à l'oxyde rouge de mercure se conserve bien; au contraire, celle à l'oxyde jaune se détruit par dessiccation du gel de silice. Les chlorures mercuriels et mercurique agissent de même, ainsi que l'acide salicylique et l'iode. Les polyphénols et les hydrocarbures sont également incompatibles. Enfin la chaleur (même une température de 50°) amène la destruction du gel par dessiccation. Les huiles donnent une émulsion instable.

La chloramine T et le chlorure de chaux (20 %), le permanganate de potassium (1 %), incorporés au gel de silice glyciné à 20 %, ont donné à l'auteur des pommades stables.

A. L.

Pommades à base d'huile de foie de morue. Pomate a base di olio di fegato di merluzzo. FERRARIS (A.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 14, p. 379. — L'auteur propose les formules suivantes :

1° Cire blanche, 10 gr.; spermacéti, 10 gr.; huile de foie de morue, 80 gr. Faire fondre doucement la cire, puis le blanc de baleine, ajouter peu à peu l'huile, en chauffant au bain-marie, à 30°. Consistance demi-dure.

2° Cire jaune, 20 gr.; vaseline, 50 gr.; huile de foie de morue, 40 gr.

Préparer par chauffage au bain-marie, vers 35°. Cette pommade est molle et s'étend facilement sur les plaies.

3° Cire, 20 gr.; alcool stéarinique, 20 gr.; vaseline, 30 gr.; lanoline, 30 gr.; huile de foie de morue, 100 gr.

Peut absorber jusqu'à un quart de son poids d'eau.

4° Cire jaune, 10 gr.; stéarate de triéthanolamine, 10 gr.; lanoline, 25 gr.; huile de foie de morue, 75 gr.

5° Formule pour préparation des suppositoires (point de fusion voisin de 32°) :

Cire, 1 gr., 50; beurre de cacao, 4 gr., 50; huile de foie de morue, 4 gr.

A. L.

Nouveaux émulsionnants dans la pratique pharmaceutique.

Nuovi emulsionanti nella pratica farmaceutica. FERRARIS (A.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 4, p. 92. — L'auteur étudie l'action de l'alcool cétylique, du stéarate de triéthanolamine et du cholestérol dans la préparation des pommades, pâtes dermiques, crèmes, etc.

L'alcool cétylique, alcool en C_{18} , saturé, qui existe dans le blanc de baleine, dissous à chaud dans les huiles végétales ou minérales, donne des masses à consistance de pommades plus ou moins épaisses, capables d'absorber l'eau. L'addition de 5 % d'alcool cétylique à la vaseline donne une pommade blanche, qui ne rancit pas, et permet d'absorber 30 % d'eau. L'addition de 2 % à la pâte de UNNA donne un produit stable, et à grains plus fins.

Le stéarate de triéthanolamine, produit légèrement alcalin, non irritant, donne avec les acides gras un mélange stable, blanc, doué d'un pouvoir émulsif très élevé. Il absorbe les composés aqueux, les huiles végétales ou minérales, les matières colorantes, les hydrocarbures, et permet la préparation d'une gamme infinie de pommades grasses et semi-grasses. Le stéarate, mélangé à chaud avec de l'eau et de la glycérine, et battu vivement pendant le refroidissement, donne une pommade dans laquelle on peut incorporer les extraits, les huiles, les cires, les graisses, en chauffant et agitant pendant le refroidissement.

La vaseline et la lanoline peuvent être remplacées par la préparation suivante :

Stéarate de triéthanolamine, 15 gr.; vaseline, 40 gr.; glycérine, 20 gr.; eau, 40 gr.

Fondre le tout dans une capsule, et battre pendant le refroidissement. On peut remplacer la vaseline par de la cire, du blanc de baleine, de l'huile de vaseline, pour obtenir des pommades ou des crèmes plus ou moins épaisses, auxquelles on peut incorporer les médicaments qui entrent normalement dans les pommades : camphre, oxyde de zinc, acide borique, ichthyol, etc. On peut aussi faire des liniments plus ou moins épais, contenant, outre une crème très molle au stéarate, de l'huile camphrée, de l'essence de térébenthine, du salicylate de méthyle, etc.

Enfin le cholestérol permet de communiquer aux diverses matières grasses et à la vaseline, la propriété d'absorber une forte proportion d'eau.

A. L.

Préparation des ampoules de campho-sulfonate de calcium.

Tecnica di preparazione delle fiale di canfosulfonato di calcio. BRACALONI (L.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 6, p. 145. — Ce sel, très soluble dans l'eau, s'emploie aux mêmes usages que le gluconate de calcium, en ampoules de 10 cm³ titrées à 10 %.

On dissout 1 K° du produit dans 3 lit. d'eau distillée, filtre au papier dans un récipient jaugé de 10 lit., lave le filtre à l'eau distillée et complète au trait de jauge. On filtre de nouveau sur entonnoir de verre poreux (porosité n° 2), pour retenir les fibrilles du filtre entraînées, et avoir un soluté très brillant.

Les ampoules de 10 cm³, remplies, sont stérilisées une heure à +100°. A cette température le pH de la solution (6,4), n'est pas changé après une heure, mais un chauffage plus prolongé donne un pH de 6,6 à 6,8.

La solution est légèrement hypertonique ($\Delta = 0^{\circ},92$), et contient environ 0,7 % de calcium.

A. L.

Thérapeutique.

De l'influence de la vitamine C sur les phénomènes pathologiques humains dus aux grands froids. SARTORY (A.) et MEYER (J.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 210, p. 349. — Les fortes doses de vitamine C, *per os*, guérissent l'hémoglobinurie que l'on observe parfois chez l'homme, lors des

grands froids. Le suc de feuilles d'iris, additionné de tanin, a un effet calmant et vascularisant, en applications locales, sur les gelures des membres inférieurs. P. C.

Propriétés purgatives et constitution chimique. BUU-HOÏ. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 418. — Chez les substances purgatives du type de la phénolphtaléine, la fonction lactone est le support de l'activité physiologique; les oxhydryles phénoliques jouent probablement un rôle de mordantage. P. C.

Sur l'activité antihémorragique de la 2-méthyl-1.4-naphtoquinone chez le lapin et la possibilité d'une hypervitaminose K. MEUNIER (P.), HINGLAIS (H.), BOVET (D.) et DREYFUSS (A.), *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 434. — La 2-méthyl-1.4-naphtoquinone, capable de corriger les effets de carence en vitamine K chez le poulet, est également active dans l'élaboration de la prothrombine chez le lapin. Mais au delà de certaines doses, cette substance provoque, après une accélération momentanée, un retard parfois très marqué de la coagulation. Cette observation pose le problème de l'hypervitaminose K. P. C.

La méthémoglobine envisagée comme le principal pigment anormal dans le sang des hommes atteints de cyanose par l'effet de la sulfanilamide. Methemoglobin as the principal abnormal pigment in the blood of humans showing cyanosis from sulfanilamide. WENDEL (W. B.), WENDEL (N. M.) et COX (W. W.), *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 4, p. 177. — Les modifications observées dans le spectre d'absorption du sang des sujets recevant de la sulfanilamide sont en faveur d'une présence de méthémoglobine expliquant la couleur anormale du sang de ces sujets. R. L.

Morphologie et nutrition. *Nutrition*, G. DOIN et C^{ie}, édit., Paris, 1938, **8**, n° 3, p. 261-324 et n° 4, p. 325-394. — Conformément au programme suivi par ce périodique et consistant à grouper, dans chaque fascicule trimestriel, ou parfois dans deux numéros consécutifs, un ensemble de travaux connexes, les deux fascicules indiqués traitent de la morphologie humaine dans ses rapports avec la nutrition.

Dans le n° 3, une étude de M. BARIÉTY est consacrée aux maladies de l'appareil digestif et aux troubles de nutrition qui en résultent, celle de G. BONNEY et André JACQUELIN à la morphologie des hépatiques, celle de R. TURPIN et M^{lle} M. TISSERAND aux mobiles héréditaires du développement, tandis que BARMER et MASQUIN décrivent un cas assez inattendu : apparition de caroténémie chez un sujet, par abus de la courge dans l'alimentation.

Dans le n° 4, Maurice VILLABET, L. JUSTIN-BESANÇON et A. RUBENS-DUVAL signalent, illustré de huit photographies, le cas, favorablement amélioré par un traitement prolongé au propionate de testostérone, d'un adulte de vingt et un ans à développement morphologique et sexuel retardé. Germaine FAURE étudie l'influence des glandes endocrines sur la morphologie de l'enfance. Indépendamment l'un de l'autre, Henri DIFFRE (de Lille) et PATHAULT nous entretiennent des tests psychiques, physiques ou fonctionnels applicables à l'individu et des rapports morphologie-nutrition. Enfin, A. MATHIEU DE FOSSEY examine le « rôle de la constitution et du tempérament envisagés, par la morphologie et les constantes chimiques », ainsi que leur influence dans l'hérédité.

La connaissance de toutes ces notions, qui sont exposées sous une forme très accessible, ne peut manquer d'être profitable au pharmacien en le tenant au courant des tendances de la médecine moderne, celle-ci bénéficiant elle-même des découvertes successives des chimistes et des biologistes.

R. Wz.

Pharmacodynamie.

L'action hyperglycémiant des venins de serpents. BERTRAND (G.) et VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 818. — Les venins de tous les serpents examinés renferment une substance hyperglycémiant, en proportion différente suivant l'espèce. Cette substance est probablement distincte des autres produits toxiques.

P. C.

Influence des variations de la température sur la production de l'anesthésie par le bromure de propyle. Teneur de l'encéphale en substance anesthésique. Etude chez le poisson (goujon) maintenu entre +5° et +25°. TIFFENEAU (M.) et CAHEN (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 1058-1060. — La quantité de bromure de propyle que fixe par minute et par gramme de tissu l'encéphale du goujon, au cours de l'anesthésie, croît en fonction de la température; la courbe représentative du phénomène est d'allure parabolique. L'influence favorisante qu'exerce la température sur l'anesthésie du goujon par le bromure de propyle semble résulter d'un accroissement de la vitesse de pénétration branchiale de l'anesthésique et de sa fixation par l'encéphale.

P. B.

Influence de l'hyperthermie et de l'hypothermie sur la production de l'anesthésie par le bromure de propyle. Teneur du sang et de l'encéphale en substance anesthésique. Etude chez le cobaye. TIFFENEAU (M.) et CAHEN (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 1060-1062. — L'anesthésie par le bromure de propyle s'établit en un temps moindre chez le cobaye rendu hyperthermique par l'injection d'agent pyrogène que chez l'animal normal. On constate l'inverse quand la température du cobaye est abaissée par l'injection d'un antithermique (antipyrine). Pour un même stade d'anesthésie la teneur en bromure de propyle de l'encéphale est sensiblement la même dans les trois séries d'animaux, la quantité fixée par minute étant au contraire augmentée chez le cobaye hyperthermique et diminuée chez le cobaye hypothermique. L'hyperthermie et l'hypothermie semblent respectivement accroître et diminuer la vitesse de fixation du bromure anesthésique dans l'encéphale.

P. B.

Influence de l'immersion en milieu acide ou alcalin sur l'action anesthésique du bromure de propyle chez le goujon. Teneur de l'encéphale en substance anesthésique. TIFFENEAU (M.) et CAHEN (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1220-1223. — Chez le goujon, préalablement plongé dans des solutions acides ou alcalines, le temps requis pour la réalisation d'un même état anesthésique par immersion dans une solution diluée de bromure de propyle est sensiblement moitié moindre après le contact acide qu'après le contact alcalin. Lorsque le même état anesthésique a été ainsi atteint, la teneur de l'encéphale en bromure de propyle est moindre chez l'animal plongé préalablement dans un milieu acide que chez l'animal normal; elle est, par contre, un peu plus élevée que chez ce dernier pour l'animal plongé dans un milieu alcalin. On peut donc conclure à des modifications de la réactivité de l'encéphale qui devient

hypersensible à l'action de l'anesthésique dans le premier cas et hyposensible dans le second. Les quantités de bromure de propyle fixées par l'encéphale dans l'unité de temps sont sensiblement du même ordre de grandeur pour les diverses conditions ci-dessus; il ne semble donc pas se produire de modification de la perméabilité.

P. B.

Sur l'action des narcotiques et des analeptiques sur la formation de la chaleur dans les différentes parties du cerveau.

FEITELBERG (S.) et LAMPL (H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, **61**, p. 255-270. — Détermination de la formation de la chaleur dans le cerveau et le tronc cérébral par mesure de la différence de température entre l'écorce cérébrale et le tronc cérébral d'une part et la carotide d'autre part. Comparaison de la formation de chaleur dans l'écorce et le tronc cérébral par mesure de la différence de température entre les deux parties du cerveau (thermogramme différentiel). Avec l'éther, la paralaldéhyde et le luminal, abaissement du thermogramme cortical comme de celui du tronc cérébral. Avec l'éther et la paralaldéhyde abaissement du thermogramme différentiel. Les narcotiques et les hypnotiques diminuent donc la formation de chaleur dans tout le cerveau. L'éther et la paralaldéhyde inhibent la fermentation de chaleur dans l'écorce cérébrale plus fortement que dans le tronc cérébral, tandis que le luminal exerce sur le tronc cérébral une action inhibitrice plus forte que sur l'écorce cérébrale. Action plus marquée des narcotiques sur la substance grise que sur la substance blanche et sur une région motrice que sur une zone muette. Le cardiazol élève le thermogramme de l'écorce comme celui du tronc, son action excitante porte sur le tronc cérébral et s'étend après le déclenchement des convulsions au cerveau. L'élévation thermique centrale du cardiazol peut être supprimée par le curare et par l'évipan sodique.

P. B.

Analyse des influences saisonnières sur la réponse des souris blanches aux anesthésiques.

DE BEER (E. J.), HJORT (A. M.) et COOK (C. A.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 46-60. — Pas de variations saisonnières nettes au point de vue de la toxicité de la *n*-propyl-*o*-tolylurée ou du sel de sodium de l'acide éthyl-*n*-hexylbarbiturique. Les variations intrasaisonnières de toxicité observées pour le dérivé de l'urée sont dues au hasard seul, à l'exception du mois de juillet, mais il n'en est pas de même pour le dérivé barbiturique où des facteurs autres que le hasard jouent certainement un rôle.

P. B.

Une analyse des influences saisonnières sur la durée de l'anesthésie chez les souris blanches.

DE BEER (E. J.), HJORT (A. M.) et COOK (C. A.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 61-69.

Effet de l'alimentation sur les qualités anesthésiques de quelques hypnotiques.

HJORT (A. M.), DE BEER (E. J.) et FASSETT (D. W.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 79-88. — Différence nette entre les doses minima hypnotique et minima mortelle de la *n*-propyl-*o*-tolylurée non symétrique chez les groupes de souris nourries avec deux types très différents de régime.

P. B.

Etudes sur le cyclopropane. V. Effet de la morphine, du barbitol et de l'amytal sur la concentration du cyclopropane dans le sang nécessaire pour l'anesthésie et l'arrêt respira-

toire. ROBBINS (B. H.), BAXTER (J. H. jr.) et FITZHUGH (O. G.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 136-142. — Les doses faibles de morphine, de barbital et d'amytal diminuent nettement la dose de cyclopropane nécessaire pour l'anesthésie chirurgicale sans diminuer sensiblement la concentration nécessaire pour produire l'arrêt respiratoire. Avec les doses plus fortes, existence d'une sommation partielle à toutes les phases d'action et pour l'arrêt respiratoire. P. B.

Action du magnésium sur le système nerveux central et son antagonisme par le calcium. BRYANT (G. W.), LEHMANN (G.) et KNOEFEL (P. K.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 318-321. — Chez le chien spinal, l'action narcotique centrale du magnésium détermine une perte complète du réflexe de flexion tandis que le muscle du squelette répond encore par une contraction de l'excitation de son nerf moteur. A un taux plus élevé du Mg dans le sang, la réponse à l'excitation du nerf moteur disparaît également. Action antagoniste du calcium sur le même mécanisme, central et périphérique, déprimé par le magnésium. P. B.

Etudes sur le cyclopropane. VII. Analyse des facteurs contrôlant la fréquence cardiaque chez les chiens anesthésiés au cyclopropane ou à l'éther après traitement morphinique préalable. ROBBINS (B. H.), FITZHUGH (O. G.) et BAXTER (James H. jr.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 206-215. — L'éther détermine une augmentation de la fréquence cardiaque à un taux aussi élevé que le niveau témoin après morphine; l'anesthésie au cyclopropane maintient ou augmente l'effet bradycardisant de la morphine. La tachycardie sous anesthésie à l'éther résulte d'une dépression de l'action vagale et n'est pas en rapport avec une excitation sympathique, le maintien ou l'augmentation de la bradycardie morphinique par le cyclopropane est dû à un renforcement de l'action vagale. P. B.

Etudes sur le sang dans l'anesthésie. I. Administration d'éther au chien en goutte à goutte ou en système fermé. FAY (M.), ANDERSCH (M.) et KENYON (M. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 224-233. — Avec les deux techniques d'administration, chute du pH du sang, des chlorures du sérum et souvent des bases fixées aux protéines, augmentation du sodium et habituellement de l'acide lactique. Chute la plupart du temps du potassium sérique. P. B.

Etudes sur le sang dans l'anesthésie. II. Cyclopropane et éther éthylique. FAY (M.), ANDERSCH (M.) et KENYON (M. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 234-240. — Avec ces deux anesthésiques, augmentation légère du sodium du sang, diminution habituelle des chlorures et élévation des phosphates inorganiques. Abaissement des bicarbonates à la même étendue et des bases fixées aux protéines. Légère augmentation de l'acide lactique. Augmentation du taux des globules rouges. Après l'éther le pH est toujours abaissé, après le cyclopropane le pH peut rester inchangé, mais baisse souvent à la même étendue environ qu'avec l'éther. Le potassium diminue davantage après éther qu'après cyclopropane. La capacité en CO₂ diminue habituellement après éther, après cyclopropane la diminution n'est pas constante, souvent légère augmentation. Augmentation inconstante des bases totales après cyclopropane. P. B.

Analyse des relations entre les modifications du milieu et la durée de l'anesthésie chez la souris blanche. DE BEER (E. J.), HJORT (A. M.) et FASSETT (D. W.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 244-250. — La durée de l'anesthésie est augmentée avec l'élévation de la pression barométrique. Étude de l'influence de la température et de l'humidité de l'air. P. B.

Sur la narcose à l'évipan. RICHARD (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1016-1019. — L'évipan détermine une élévation de chronaxie centrale d'autant plus forte et dangereuse, et une durée de narcose d'autant plus courte, que la solution d'évipan est plus concentrée ou injectée plus rapidement. P. B.

Sur quelques associations d'hypnotiques de la série barbiturique. OLSZYCKA (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1242-1244. — Dans l'emploi des trois associations : 1° butyléthylmalonylurée(I) -éthylisoamylmalonylurée (III); 2° butyléthylmalonylurée(I) -isopropylallylmalonylurée (II); 3° éthylisoamylmalonylurée (III)-isopropylallylmalonylurée (II), tout se passe comme s'il y avait addition des doses des deux hypnotiques administrés simultanément, le deuxième hypnotique jouant, vis-à-vis du premier, le rôle d'une dose complémentaire. P. B.

Sur quelques associations d'hypnotiques, exaltation de l'action anesthésique. OLSZYCKA (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1244-1246. — Les associations alcooléthylique-éthylisoamylmalonylurée, alcool éthylique-isopropylallylmalonylurée provoquent, à côté d'une prolongation importante de l'action hypnotique, une anesthésie profonde qui peut se manifester pour des doses inférieures aux doses toxiques. P. B.

Effet de l'évipan, du pernoctone, de l'amytal sodique et de l'avertine sur la circulation et la respiration et sur le réflexe sino-carotidien. NOWAK (S. J. G.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, **60**, p. 118-128. — L'évipan n'exerce pas d'effet dépresseur sur la pression sanguine, un effet dépresseur variable sur le réflexe presseur sino-carotidien et un effet dépresseur sur la fréquence respiratoire. L'amytal sodique est de même modérément dépresseur sur ces mécanismes. La durée et le maintien d'une phase stable d'anesthésie, le distinguent de l'évipan. Le pernoctone a une marge anesthésique très étroite; pendant l'action anesthésique, l'activité vasomotrice est satisfaisante au point de vue du réflexe presseur sino-carotidien. Habituellement il déprime la pression sanguine, abolit le réflexe presseur sino-carotidien et déprime le centre respiratoire. L'avertine ressemble au pernoctone à ce point de vue. P. B.

Effet des infusions intraveineuses massives sur le cours de la narcose barbiturique. CUTTING (R. A.) et KOPPANYI (T.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, **60**, p. 395-409. — Les infusions intraveineuses massives de solutions isotoniques de glucose ou de NaCl aux taux de 1/4 à 3/4 du poids du corps chez le chat et le chien, déterminent un raccourcissement de la durée de la narcose produite par les doses moyennes de véronal et de gardénal sodique jusqu'à un tiers à un demi de celle des témoins, en doublant l'élimination précoce de ces drogues par l'urine. Ces infusions massives permettent aux animaux de se rétablir après administration de deux à trois fois la dose minima mortelle de véronal sodique. P. B.

Etude électro-encéphalographique de la localisation pharmacologique des narcotiques. ДРОГОЦКИ (Z.) et ДРОГОЦКА (J.). *Arch. internat. Pharm. et Théor.*, 1938, 62, p. 265-280. — Les auteurs insistent sur la valeur de la méthode de l'électro-encéphalographie pour la localisation des points d'action des substances pharmacologiques (localisation pharmacologique) dans le cerveau. L'emploi comme critère de la variation qualitative de l'électro-production du cerveau se montre particulièrement utile. Les conclusions des recherches des auteurs sont que l'action de tous les narcotiques qu'ils ont étudiés est, sans exception, complexe et qu'elle ne peut être exprimée par une classification en deux groupes. Les narcotiques dits « corticaux » attaquent simultanément comme les narcotiques dits « du tronc » l'écorce cérébrale et le tronc cérébral. Quel que soit le narcotique, c'est l'écorce cérébrale qui est habituellement le plus fortement atteinte. En outre, il est évident que la narcose n'est pas un état identifiable avec un phénomène d'inhibition parce qu'elle est caractérisée par des symptômes spécifiques ; la rythmisation, la périodisation, l'automatisation, l'apparition de grandes ondes lentes, le phénomène de l'écho et du miroir et même parfois par l'augmentation importante de l'électro-production, qui certes ne peut caractériser l'inhibition. Ce sont les changements qualitatifs et non pas quantitatifs qui sont les plus caractéristiques pour l'état de narcose du cerveau.

P. B.

Le mécanisme de l'action mélanophoro-dilatatrice de plusieurs drogues et ses relations avec la sécrétion interne de l'hypophyse chez les grenouilles. SHEN (T. C. R.). *Arch. internat. Pharm. et Théor.*, 1939, 62, p. 295-329. — L'injection sous-cutanée de doses convenables de barbiturates (dial, luminal, numal et véronal), de corynanthine ou de gravitol détermine un obscurcissement intense et prolongé de la peau et une expansion réticulée des mélanophores chez les grenouilles normalement pâles, mais non chez les grenouilles hypophysectomisées. Une réponse de pâleur peut être provoquée chez les animaux rendus complètement sombres par une de ces drogues par l'hypophysectomie consécutive ou par la décapitation caudalement par rapport à l'hypophyse. L'action mélanophoro-dilatatrice de ces drogues n'est pas due à la paralysie motrice associée, ni aux modifications vaso-motrices et ni à une action de potentialisation des drogues sur l'hormone mélanophorique elle-même. L'expansion des mélanophores est le résultat, après l'administration des drogues, d'un effet humoral central déterminant une augmentation de la sécrétion de l'hormone mélanophorique par le lobe neuro-intermédiaire de l'hypophyse. L'application directe de quantités minimales des drogues précédentes sur la région hypophysaire mise à nu des grenouilles normalement pâles, produit, en effet, une expansion mélanophorique maxima. L'application directe d'anesthésiques locaux sur la région hypophysaire mise à nu des grenouilles normalement pâles produit une expansion maxima des mélanophores. L'hypophysectomie consécutive produit de la pâleur. L'hypersécrétion de l'hormone mélanophorique hypophysaire antérieurement produite par les drogues précédentes persiste après blocage des impulsions nerveuses qui vont à l'hypophyse par anesthésie locale ou par extirpation de tout l'infundibulum. La drogue semble donc agir par une excitation glandulaire directe ou par une suppression ou une diminution d'un tonus inhibiteur préexistant influençant la sécrétion de l'hormone mélanophorique hypophysaire par l'intermédiaire de l'innervation de l'hypophyse. L'auteur classe les substances mélanophoriques en deux groupes. Le premier, qui comprend les substances non pituito-tropiques, dilate les mélanophores en agissant directe-

ment sur la peau (réaction primaire de l'expansion mélanophorique). Le deuxième groupe, qui comprend les substances pituito-tropiques, dilate les mélanophores indirectement par une augmentation de la section de l'hormone mélanophorique de l'hypophyse, réaction secondaire de l'expansion des mélanophores. P. B.

Effet des injections intraveineuses de thio-barbiturates sur les volumes de la rate et du rein. HAURY (V. G.), GRUBER (Ch. M. J^{er}). et GRUBER (Ch. M.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 342-346. — Le thio-pentobarbital sodique, le penthotal sodique et le thio-éthamyl sodique injectés dans les veines des chiens intacts ou spinaux élèvent la pression artérielle et diminuent les volumes de la rate et du rein. L'évipal détermine une chute de la pression sanguine et dilate les organes précédents. L'action des thio-barbiturates est en partie périphérique, en ce qui concerne l'effet sur le système vasculaire. P. B.

Effet sur les lambeaux isolés d'utérus de lapine des barbiturates à action brève et des thio-barbiturates. GRUBER (Ch. M.) et GRUBER (Ch. M. J^{er}). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 377-379. — Les barbiturates à action brève (évipal et pentobarbital) et les thio-barbiturates (thio-pentobarbital, penthotal et thio-éthamyl) présentent les mêmes actions sur les lambeaux utérins que les barbiturates à action plus prolongée. Les dilutions de 1/5,000 à 1/50,000 déterminent une perte rapide du tonus général. P. B.

Dépression cardiaque par les dérivés barbituriques. Etude de l'action antidotique relative de certains stimulants cardiaques. JOHNSTON (R. L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 330-334. — Les barbiturates exercent une double action dépressive sur le cœur de tortue, a) par le mécanisme vagal et b) directement sur le muscle cardiaque, action en se manifestant par un ralentissement graduel et finalement par un blocage cardiaque. L'atropine et la glycine contrebalancent bien des deux types de dépression, mais avec une perfusion prolongée l'action dépressive prédomine finalement. La coramine et le métrazol diminuent légèrement la dépression barbiturique, mais sont moins actifs que quelques-uns des corps puriques parmi lesquels le salicylate de théophylline-calcium (phyllicine) est le plus actif. Aucune des substances employées n'a réalisé l'antidote parfait, car avec toute si la perfusion est prolongée l'action dépressive prédomine finalement. P. B.

Influence de la température de la pièce sur l'action des barbiturates. RAVENTOS (J.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 355-363. — La durée de l'action des barbiturates dépend de la température de la pièce. P. B.

Standardisation de la marge de sûreté. FOSTER (R. H. K.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 1-17. — L'auteur propose une nouvelle standardisation pour la mesure de la marge de sûreté des drogues; cette standardisation est basée sur la détermination de la relation dose-effet, en employant des fonctions convenables de la dose, et de l'effet pour 100. Application à l'acide allylisopropylbarbiturique et à l'acide phényléthylbarbiturique. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		gique chez l'homme de l'amino- benzène sulfamido thiazol. 240	
G. VALETTE et R. CAVIER. L'action combinée de la lécithine et des sels biliaires sur l'hydrophilie du cholestérol	225	Henriette BRAUN JNR. Recherches sur la répartition et l'activité de l'as- paraginase dans le règne végétal (Angiospermes, Champignons, Bactéries).	256
Marcel GUILLOT. Sur un dispositif expérimental pour le dosage spec- trographique de traces de métaux en solution aqueuse.	230	Bibliographie analytique :	
J.-J. GOURNAY, M ^{lle} P. MOLITOR et M ^{lle} M. ALLINNE. Étude physiolo-		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	268
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés sa- vantes.	272

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

L'action combinée de la lécithine et des sels biliaires sur l'hydrophilie du cholestérol.

Nous avons montré dans de récentes publications [5, 6] que les solutions aqueuses de certains savons, en particulier l'oléate, le linoléate, le linolénate et le ricinoléate de sodium possèdent, comme les solutions de sels biliaires, la propriété de dissoudre la lécithine, et nous avons constaté que cette action hydrotrope des savons et des sels biliaires est encore manifeste si l'on ajoute à la lécithine des proportions variables de cholestérol. Dans ces conditions, le cholestérol et la lécithine sont réellement dissous dans l'eau ; le liquide obtenu est optiquement vide et les trois constituants du mélange (lécithine, cholestérol et cholate de sodium par exemple) peuvent être décelés dans le produit d'ultrafiltration.

Modifiant les conditions de nos expériences, nous avons cherché à voir si l'action dissolvante qu'exercent les sels biliaires comme le cholate de sodium sur le cholestérol cristallisé est favorisée par l'addition de lécithine, bien que l'opinion contraire ait été émise par différents auteurs : MOORE et PARKER [3] et E. GÉRARD [2].

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

Dans une première série d'essais, nous avons étudié le pouvoir dissolvant du cholate de sodium sur le cholestérol : on met en présence de quantités de cholate de sodium variant de 0 gr., 10 à 1 gr., un excès de cholestérol pulvérisé (0 gr., 20). On complète les volumes à 20 cm³ par addition d'eau salée à 8 p. 1.000 et on maintient pendant trois jours les mélanges à l'étuve à 37° C., en agitant de temps à autre. On filtre sur papier (DURIEUX, filtration lente) et le cholestérol est dosé colorimétriquement dans les filtrats. Le tableau I donne l'ensemble des résultats obtenus dans ces conditions :

TABLEAU I.

Cholate de sod. introd. (en mgr. p. 20 cm ³).	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1.000
Cholestérol dosé (en milligr.) .	Traces.	1,4	3,3	6	8,5	11,2	14,4	17,2	20,5	23,5

Rapprochons de ces valeurs le résultat obtenu par GÉRARD : à 37°, 100 cm³ d'une solution mixte de glycocholate de sodium (6 gr., 95 %) et de taurocholate de sodium (2 gr., 75 %), dissolvent 0 gr., 185 de cholestérol. Pour MOORE et PARKER, une solution d'acide biliaire à 5 % dissout environ 0 gr., 10 % de cholestérol.

En ce qui concerne l'action hydrotrope des savons, notons d'autre part le fait mentionné par VELLUZ et BOUCHARA [7] : une solution de ricinoléate de sodium à 2 % donne, en présence de 2 p. 1.000 de cholestérol, une solution parfaitement limpide.

Une deuxième série d'expériences a été faite en introduisant dans chaque tube une quantité fixe de lécithine pure (0 gr., 10) en suspension aqueuse à 1 % (1). Les quantités de cholestérol dosées dans chaque filtrat sont données dans le tableau II :

TABLEAU II.

Cholate de sod. introd. (en mgr. p. 20 cm ³).	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1.000
Cholestérol dosé (en milligr.) .	10	11,4	12,2	13,2	14	16	18,4	20	22	24

De la comparaison des tableaux I et II, il ressort que la lécithine augmente notablement le pouvoir dissolvant du cholate de sodium pour le cholestérol et ce phénomène est d'autant plus net que les solutions de cholate de sodium sont plus diluées. Cette action favorable de la lécithine sur la dissolution du cholestérol a été entrevue

1. Les échantillons de lécithine « très pure » du commerce renferment toujours une notable proportion de cholestérol. Nous avons utilisé exclusivement pour nos essais le produit extrait du jaune d'œuf, régénéré de sa combinaison chloro-cadmique et conservé sous azote en tube scellé.

par SPANNER et BAUMANN [4] dans le cas du désoxycholate de sodium. Pareil fait avait échappé à MOORE et PARKER, ainsi qu'à GÉRARD ; c'est qu'en effet ces auteurs avaient utilisé des solutions de sels biliaires relativement concentrées (de l'ordre de 10 %), alors qu'à partir de 5 % de cholate de sodium, l'addition de lécithine reste pratiquement sans effet, comme l'indiquent les chiffres de la dernière colonne des tableaux I et II.

Nous avons ensuite fait varier la proportion de lécithine introduite, la quantité de sel biliaire utilisée étant maintenue constante (0 gr., 10 %). Le tableau III indique les résultats obtenus :

TABLEAU III.

Lécithine introduite (en milligr. p. 20 cm ³)	10	50	100	150	200	250	300
Cholestérol dosé (en milligr.)	1,2	2,8	10,6	19	29	31,6	32,8

On voit par là que la quantité de cholestérol passée en solution est fonction de la teneur du mélange en lécithine, et c'est pour les teneurs comprises entre 0 gr., 10 et 0 gr., 20 pour 20 cm³, soit 0 gr., 50 et 1 gr. de lécithine pour 100 cm³, que l'accroissement de la quantité de cholestérol dissous est le plus net.

Une dernière série d'expériences a consisté à faire varier le rapport $\frac{\text{lécithine}}{\text{cholate de sodium}}$, la somme des poids des deux substances étant maintenue constante et égale à 0 gr., 20 pour 20 cm³. Chose curieuse, nous avons trouvé que la quantité de cholestérol dissous est maximum quand le rapport $\frac{\text{lécithine}}{\text{cholate de sodium}}$ est égal à 1. C'est ce qui ressort du tableau IV et de la courbe de la figure 1.

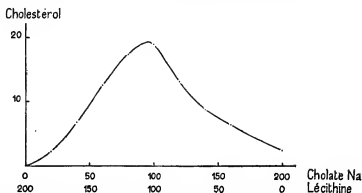


FIG. 1. — Action des proportions respectives de lécithine et de cholate de sodium sur la dispersion du cholestérol en milieu aqueux. Doses en milligrammes pour 20 cm³ de solution.

TABLEAU IV.

Lécithine introduite (en milligr.).	200	180	160	140	120	100	80	60	40	0
Cholate de sodium introduit (en milligr.) . .	0	20	40	60	80	100	120	140	160	200
Cholestérol dosé (en milligr.) .	0	2,3	6,8	12,6	17,4	19	13,2	8,8	6,5	2,5

Dans tout ce qui précède, nous avons toujours parlé de dissolution du cholestérol. Nous devons cependant faire remarquer que cette expression n'est pas absolument exacte ; les liquides obtenus par filtration des mélanges sont, en effet, opalescents ou nettement troubles et présentent à l'examen ultramicroscopique des micelles

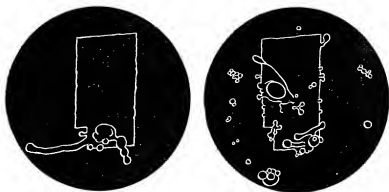


FIG. 2. — Aspects présentés à l'ultramicroscope par un cristal de cholestérol dans une solution de cholate de sodium additionnée de lécithine.

1 : Après trois heures de contact; 2 : Après neuf heures de contact.

nombreuses. De plus, les ultrafiltrats de ces mélanges sont totalement dépourvus de cholestérol, alors qu'on y peut déceler le cholate de sodium et la lécithine.

En examinant à l'ultramicroscope un cristal de cholestérol plongé dans la solution lécithine-cholate de sodium qui exerce une action dispersive maximum (0 gr., 10 de chacune des substances pour 20 cm³ d'eau), on assiste à la désagrégation progressive de ce cristal. A la surface de ce dernier se forment des digitations qui s'accroissent lentement en affectant des aspects assez variés (en massues, moniliformes, bifurqués) et se résolvent finalement en particules sphériques agitées de mouvements browniens (fig. 2). Le terme d'hydrotropie ne peut mieux s'appliquer qu'à de tels phénomènes où l'on voit se manifester l'attraction qu'exerce l'eau sur une substance insoluble dans ce liquide.

Il est permis de conclure de l'ensemble de ces résultats que l'addition de lécithine aux solutions de sels biliaires a pour effet d'augmenter notablement l'action dispersive qu'exercent ces derniers sur le cholestérol. Cette action est particulièrement nette pour les solutions de sels biliaires peu concentrées, de l'ordre de 5 à 10 p. 1.000 ; la proportion de cholestérol dispersé est alors multipliée par six. Cette action est maximum, dans le cas du cholate de sodium, quand les quantités de lécithine et de sel biliaire sont égales.

Dans ces conditions, le cholestérol n'est pas réellement dissous dans l'eau ; il est dispersé sous forme de particules visibles à l'ultramicroscope.

Les faits que nous exposons nous semblent devoir être retenus pour expliquer le comportement du cholestérol dans les liquides de l'organisme où les sels biliaires et la lécithine se trouvent réunis ; c'est le cas de la bile et des sérums ictériques. CHABROL et ses collaborateurs [1] ont été conduits à admettre que le « pouvoir cholestérolytique » de la bile est subordonné à d'autres facteurs qu'à sa richesse en acide cholalique ; l'influence qu'exerce la lécithine à ce sujet mérite sans doute d'être étudiée dans les affections où ce pouvoir cholestérolytique est en défaut.

G. VALETTE.

R. CAVIER.

(Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Beaujon.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHABROL (E.), COTTET (J.) et CACHIN (M.). Le pouvoir cholestérolytique de la bile est-il subordonné à sa richesse en acide cholalique ? *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, p. 728.
- [2] GÉRAUD (E.). Solubilité de la cholestérine animale dans quelques éléments de la bile. Contribution à l'étude de la formation des calculs biliaires. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1905, (6^e s.), **21**, p. 345.
- [3] MOORE (B.) et PARKER (W.). On the fonctions of the bile as a solvent. *Proc. Roy. Soc.*, 1901, **68**, p. 64.
- [4] SPANNER (G. O.) et BAUMANN (L.). The behaviour of cholesterol and other bile constituents in solutions of bile salts. *Journ. of biol. Chem.*, 1932, **98**, p. 181.
- [5] VALETTE (G.). L'action hydrotrope des savons et des sels biliaires pour la lécithine. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **49**, p. 1676.
- [6] VALETTE (G.) et CAVIER (R.). L'action de quelques savons alcalins, des sels biliaires et du digitonoside sur les mélanges de lécithine et de cholestérol. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, p. 1256.
- [7] VELLUZ (L.) et BOUCHARA (E.). Associations solubles de cholestérol et de certains savons. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 1131.

Sur un dispositif expérimental pour le dosage spectrographique de traces de métaux en solution aqueuse.

L'analyse spectrographique *qualitative*, au moyen de spectres d'émission d'arc ou d'étincelle est, depuis longtemps, entrée dans la pratique courante. L'analyse *quantitative*, si elle est plus difficile à mettre en œuvre, est cependant devenue elle aussi classique, surtout depuis les beaux travaux de A. DE GRAMONT, en France, et de GERLACH, en Allemagne. Un grand nombre de techniques éprouvées existent, qu'il est inutile d'énumérer ici, et dont on trouvera un exposé très clair et très complet, malgré sa simplicité, dans le livre de P. SWINGS [1].

Le présent mémoire a seulement pour objet la description des dispositifs expérimentaux relativement simples, mis au point au Laboratoire de Chimie pathologique de la Pharmacie de l'hôpital Broussais, dans le but d'effectuer le dosage spectrographique de traces de métaux lourds, dans des fragments d'organes ou dans des liquides humoraux. Suivant la nature de l'échantillon, et aussi suivant la nature de l'élément à doser, le mode de destruction de la matière organique le plus convenable varie évidemment. Nous supposons ici cette opération terminée, et nous nous trouverons en face d'un résidu sec pratiquement impondérable, soluble dans une petite quantité d'eau acidulée (1 à 5 cm³), solution sur laquelle va porter le dosage.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE ADOPTÉE.

La méthode la plus avantageuse ici, et d'ailleurs la plus utilisée depuis quelques années, est celle des *paires de raies homologues*, qui a été employée sur une large échelle et portée à un haut degré de perfection par GERLACH et SCHWEITZER [2]. C'est également sur le même principe que sont basées les méthodes très précises de dosage du plomb dans les organes et liquides humoraux mises au point récemment par différents auteurs et notamment par CHOLAK [4].

On fait choix d'une raie *très intense* de l'élément à doser et on recherche une raie également très intense, de longueur d'onde voisine, appartenant à un autre métal. Une solution titrée de ce deuxième métal est mélangée, en proportion connue, à la solution à doser (après qu'on a vérifié que cette dernière ne contient pas le métal de comparaison). Et c'est sur ce mélange que porte ensuite le dosage spectrographique. Sur chaque spectre on obtient, l'une à côté de l'autre, la raie du métal de comparaison, correspondant à une concentration connue, et la raie du métal à doser. Il suffit d'avoir photographié auparavant, et dans les mêmes conditions, sur le même

cliché, une série de spectres correspondant à des solutions titrées dans lesquelles le titre du métal de comparaison est constant, tandis que le titre de l'autre métal croît progressivement, pour déduire, du rapport de l'intensité des deux raies, le rapport des concentrations.

Ainsi, dans une série de dosages de thallium, on a fait choix de la raie verte intense 5.351 \AA , et comme métal de comparaison du cadmium, à cause de ses raies 5.379 \AA et 5.339 \AA , qui encadrent la précédente.

GÉNÉRATEUR D'ÉTINCELLES DE HAUTE FRÉQUENCE.

Le *mode de production* de la source lumineuse a une très grande importance. En effet, les raies d'émission qui apparaissent sur le cliché peuvent varier considérablement, en intensité, *et même faire défaut*, pour un élément présent cependant dans la source, à une concentration invariable, suivant la nature de cette source. Cela tient à ce que les raies observées sont caractéristiques, non pas de l'*élément chimique* étudié, mais de l'état où il se trouve dans la source lumineuse : atomes non ionisés, atomes ionisés *une fois* (ce qui signifie que, par suite de la perte d'un *électron*, l'atome a pris globalement une charge égale à une unité d'électricité positive), atomes ionisés *deux fois*, *trois fois*, etc. A chacun de ces états différents de l'élément, correspond un spectre caractéristique totalement différent. Et dans un arc ou une étincelle, l'élément existe toujours sous plusieurs états au même instant, en des proportions qui dépendent de la *température* de la source, de la *différence de potentiel appliquée aux électrodes*, enfin dans le cas d'une alimentation alternative, de la *fréquence* des oscillations. Ce qu'on exprime d'une manière générale, dans la pratique, en disant que le spectre obtenu caractérise l'élément *dans les conditions d'excitation* qu'on a choisies, et qui doivent être aussi invariables que possible.

C'est pour ces raisons que, dans les recherches modernes, on préfère utiliser, comme source, une étincelle très chaude et très ionisante, produite par un générateur à haut potentiel et à haute fréquence, de caractéristiques électriques connues et *très stables*. On obtient ainsi des spectres d'émission d'une grande richesse et d'une grande régularité.

L'appareil que nous utilisons, construit par la maison BEAUDOIN, produit une étincelle oscillante dont la fréquence est de l'ordre de un million par seconde, l'étincelle jaillissant cinq cents fois par seconde, par trains de 4 à 5 ondes chaque fois, et le potentiel appliqué aux électrodes étant de l'ordre de 3.000 volts. Un rhéostat, intercalé dans le circuit primaire du générateur, permet de régler la tension aux bornes et la température de l'étincelle.

Ce générateur est d'un fonctionnement très sûr. Un éclateur réglable permet d'obtenir une étincelle d'éclat et de régularité convenables. En ne touchant plus à ce réglage, on maintient toujours les conditions identiques.

Le repérage des raies, sur les spectres d'éléments quelconques, se fait par comparaison de leur position avec celle des raies les plus voisines du *spectre du fer*, photographié sur la même plaque, et dont la longueur d'onde est indiquée par un atlas, dans toute l'étendue du spectre. Il est donc commode de disposer d'un pied porte-électrodes, permettant de remplacer facilement les électrodes utilisées pour le dosage, par des électrodes de fer.

SPECTROGRAPHE.

On préfère, le plus souvent, opérer dans l'ultraviolet, en raison de la grande sensibilité des plaques photographiques dans ce domaine. Mais, depuis que les travaux de laboratoire se sont multipliés sur l'étude spectrographique de phénomènes peu lumineux dans le visible (fluorescence, effet RAMAN), on a construit des spectrographes à grande luminosité, qui sont d'un emploi très général et très commode. L'appareil utilisé ici est le spectrographe à champ d'image plan, pour effet RAMAN, construit par la Société générale d'Optique (HUER), qui permet de photographier successivement, sur un même cliché, de format 6×13 , vingt et un spectres superposés. Le fait que l'image obtenue est *plane* évite d'avoir à cintrer légèrement la plaque dans le châssis, ce qui provoque des ruptures et rend délicat le maniement de certains spectrographes.

D'autre part, la grande luminosité de l'appareil permet, même avec des pauses courtes, d'éloigner la source du spectrographe et d'en former l'image sur la fente, à l'aide d'une lentille de grande ouverture. Nous utilisons pour cela un système optique formé d'une lentille achromatique de 90 mm. de diamètre, accolée à une lentille plan-cylindrique, l'ensemble ayant une distance focale de 15 cm. L'image fournie de l'étincelle est ainsi rectiligne, très fine et très lumineuse, et sensiblement achromatique. De plus, l'adjonction de la lentille plan-cylindrique fait que la luminosité est la même, en tous les points, du haut en bas de l'image formée sur la fente. L'intensité des raies ne varie donc pas avec la hauteur, comme c'est le cas quand on emploie une simple lentille bi-sphérique. On évite également l'inconvénient dû au très léger défaut d'achromatisme du système, qui, avec une lentille bi-sphérique, ferait varier, suivant la hauteur, la *couleur* de l'image formée sur la fente du spectrographe, d'où résulterait une variation d'intensité relative des raies dans le spectre, suivant la région de cette image utilisée. Le plus

souvent, on évite ces deux derniers inconvénients en supprimant tout intermédiaire entre l'étincelle et la fente du spectrographe, et en les rapprochant autant qu'il est possible ; mais alors, on doit prendre de grandes précautions pour éviter la souillure ou la détérioration des bords de la fente. De plus, la mobilité de l'étincelle qui, d'une expérience à l'autre, se déplace latéralement, dans un intervalle de 1 à 2 mm., rend difficile la reproduction de conditions expérimentales identiques, tandis que le dispositif utilisé permet de parfaire la mise au point au début de chaque pose, en assurant d'abord un parallélisme parfait de l'image rectiligne lumineuse et de la fente, et en amenant ensuite cette dernière dans l'axe exact de l'image.

MODE DE VOLATILISATION DE LA SOLUTION DANS LA SOURCE LUMINEUSE.

En général, on évapore à sec au bain-marie un volume connu de solution, en présence d'un peu d'un sel volatil comme le sulfate d'ammonium. Le résidu sec est recueilli sans pertes et introduit dans une cavité ménagée à l'extrémité d'une électrode de charbon aggloméré très pur. On fait jaillir ensuite l'arc (ou l'étincelle) entre cette électrode et un deuxième charbon pur. Le sel se volatilise dans l'arc et les deux métaux s'y retrouvent toujours dans la même proportion l'un par rapport à l'autre. Cette méthode a l'avantage que le charbon par lui-même donne un spectre très faible, de sorte que les raies propres aux métaux ajoutés apparaissent sur un fond peu impressionné. Elle a, par contre, l'inconvénient grave d'exiger de grandes précautions pour éviter les pertes de substance. De plus, la rapidité de volatilisation de la matière est très variable. On peut, pour obtenir des résultats plus réguliers, remplacer les électrodes de charbon par des électrodes de cuivre pur, qu'on se procure plus facilement, mais on a cette fois un « spectre de fond » très important.

Préférant travailler *directement sur la solution*, divers auteurs ont proposé des montages dans lesquels l'étincelle jaillit directement entre une électrode et un matériau poreux imbibé de solution. GERLACH fait même jaillir l'étincelle tout simplement entre la surface de la solution et une électrode d'or située verticalement au-dessus. Cette dernière méthode est séduisante, mais elle exige l'emploi d'assez grandes quantités de liquide, en raison des pertes par projection et par échauffement. Enfin, d'autres auteurs vaporisent la solution dans l'étincelle, ce qui est très difficile à réaliser sur de petits volumes.

Nous avons préféré avoir recours à un dispositif qui, depuis de nombreuses années, donne toute satisfaction au laboratoire CURIE de l'Institut du Radium, dans des cas où l'on ne dispose que d'une très petite quantité de solution d'un métal rare et précieux, qui

présente par ailleurs l'inconvénient d'être radioactif, ce qui oblige à éviter toute contamination, par projection, du matériel, du laboratoire et même de l'opérateur. Dans les recherches biologiques qui sont en vue ici, un tel danger n'existe pas, mais les conditions de travail sont cependant analogues, en ce que l'échantillon sur lequel on opère est souvent infime, de sorte qu'on a le plus grand intérêt à éviter tout gaspillage de matière.

Dans ce dispositif, primitivement imaginé par DEMARCAIS [3] (fig. 1), l'électrode inférieure est constituée par une tige de platine, terminée par une cupule de platine, hémisphérique, creusée en forme de bol, de 10 mm. environ de diamètre. A l'aide de 4 à 5 fils de platine de $1/10^{\circ}$ de millimètre de diamètre, tordus ou tressés ensemble, on constitue une sorte de mèche, de 2 à 3 cm. de longueur. On dispose ensuite cette mèche dans le bol, de manière qu'une extrémité,



FIG. 1.

arrondie en cercle, forme base, et soutienne l'autre extrémité, dressée en l'air verticalement, jusqu'à dépasser de 1 à 2 mm. le niveau du liquide, quand la cupule est pleine. Juste au-dessus, à une distance réglable, est disposée la deuxième électrode, qui est un gros fil de platine, de 2 mm. de diamètre. Un microscope horizontal, déplaçable en tous sens, muni d'un objectif à grande distance frontale et d'un oculaire à échelle micrométrique, permet d'amener la distance mèche-électrode à une valeur invariable, avant chaque pose.

La solution à étudier est placée dans la cupule, et imprègne par capillarité la surface des fils de platine de la mèche. La volatilisation dans l'étincelle se fait de manière régulière et continue. Si la température de l'étincelle est convenable, le métal des électrodes se volatilise peu, et les projections de liquide sont minimes. On les diminue en abaissant le potentiel aux bornes, c'est-à-dire en modifiant la résistance variable insérée dans le circuit primaire, jusqu'à ce qu'on obtienne une étincelle peu bruyante, bien régulière, stable en position et d'éclat continu.

La nature de la solution joue d'ailleurs un rôle. Les substances qui augmentent la viscosité sont défavorables. Ainsi, avec une solution au 1/10 d'acide sulfurique, on n'obtient pratiquement pas de raies dues aux ions métalliques dissous. Les solutions nitriques diluées donnent au contraire d'excellents résultats.

Après chaque opération, on rince à l'eau distillée la cupule et l'électrode, puis on les immerge dans une solution au dixième d'acide nitrique, pendant quelques dizaines de minutes, pour éliminer toute trace de métal étranger. Enfin, on rince à l'eau pure et on fait sécher. Il est important de toujours éviter d'évaporer à sec une solution dans la cupule. Certains ions, comme ceux du plomb, pourraient pénétrer alors dans le platine et le souiller définitivement.

Bien entendu, on obtient par ce procédé, à partir d'eau distillée pure, un spectre très riche en raies, dues pour la plupart au platine, ainsi qu'aux gaz de l'air. Mais ces raies se retrouvent dans tous les spectres pris avec des solutions quelconques et facilitent grandement le repérage des raies particulières aux ions sur lesquels on travaille. De plus, leur présence facilite le développement des clichés et le réglage des poses, l'aspect général d'ensemble du spectre devant rester *toujours le même* quelque soit la solution étudiée. Il faut seulement s'assurer, quand on fait choix de la raie à étudier et d'une raie de comparaison, qu'elles se situent toutes deux dans une zone déjà libre.

MARCHE D'UN DOSAGE.

On commence par préparer une gamme de solutions titrées, de concentrations croissantes, de l'élément à caractériser. Sur une même plaque on photographie successivement un spectre du fer, de référence, et les spectres correspondant à ces solutions de titre croissant. Chaque fois qu'on change de solution, on lave la cupule et la mèche. Enfin, tous ces spectres sont pris dans les mêmes conditions : résistance du primaire fixée une fois pour toutes, distance de l'éclateur également fixée à la valeur optimale, distance (électrode supérieure)-(mèche de platine) amenée au début de chaque opération à la même valeur. Enfin, la pause a une durée invariable (cinq minutes) et, autant que possible, le volume de solution vaporisée est constant (de l'ordre de 1 cm³). Avant chaque pose, on refait le réglage de l'image de la source sur la fente du spectrographe.

Après développement et séchage, on repère *la* ou *les* raies intéressantes à l'aide d'un atlas indiquant les longueurs d'onde des raies du fer. Cette opération n'est nécessaire que lorsqu'on aborde pour la première fois le dosage d'un élément nouveau. Ultérieurement, on

retrouve toujours d'emblée la raie caractéristique parce qu'on garde le souvenir de sa situation par rapport aux raies voisines du platine, toujours présentes.

Quelques essais font rapidement connaître la dose ultime pratiquement perceptible et l'intervalle de concentrations qui donne des raies d'intensité correspondant à la zone de plus grande sensibilité du type de plaque utilisé. En général, on ne peut faire varier les noircissements, dans cette zone la plus favorable, que de 1 à 5, pour avoir de bons contrastes.

Si les solutions sont trop concentrées, il est préférable de les diluer plutôt que d'écourter le temps de pose.

Ces essais préliminaires effectués avec le métal à doser, on procède de même avec des solutions titrées de l'élément de comparaison, pour déterminer la concentration qui, dans les mêmes conditions, donne à la raie de comparaison la même intensité qu'à la raie fournie par chaque solution de titre connu de l'élément à doser. Les deux raies doivent avoir un aspect aussi voisin que possible, être très proches et situées dans une région exempte de raies ou bandes de fond, dans le spectre obtenu à blanc, avec de l'eau distillée.

Cela fait, il ne reste plus qu'à opérer avec la solution à doser. On prend un premier spectre avec cette solution *pure*, à laquelle on ajoute le métal de comparaison, à concentration fournissant une raie d'intensité moyenne. On développe et examine ce cliché. Si la raie de l'élément à doser est *plus faible* ou d'intensité *comparable* à celle de la raie de comparaison, la solution va pouvoir être utilisée directement. Si elle est beaucoup plus forte, il convient de diluer jusqu'à retomber dans le premier cas.

Sur un deuxième cliché on photographie alors successivement, de haut en bas : 1° le spectre de la solution à doser, additionnée de la solution titrée du métal de comparaison ; 2° une série de spectres obtenus avec des solutions *titrées*, du même titre (uniforme) en métal de comparaison et de titre croissant connu en métal à doser, aux environs de la concentration dont le premier essai a fait connaître l'ordre de grandeur.

Les évaluations d'intensité relative des raies se font ensuite facilement par observation visuelle, à l'aide d'un microscope faiblement grossissant (vingt à trente fois, par exemple). Si on désire obtenir des résultats précis et s'affranchir des erreurs d'interprétation individuelles, il faut alors *photométrer* les clichés.

DISPOSITIF MICROPHOTOMÉTRIQUE DE MESURE DE L'INTENSITÉ DES RAIES.

Ici encore nous nous sommes efforcé d'utiliser au mieux des appareils d'usage aussi général que possible. Un microphotomètre,

même non enregistreur, est habituellement un appareil très coûteux, et qui ne sert à rien d'autre qu'à l'examen des clichés spectrographiques. Seul, un laboratoire spécialisé dans ce genre de recherches peut s'offrir le luxe d'en posséder un.

Nous employons simplement le dispositif microphotographique de la maison STRASSNER, adapté à un microscope monoculaire, dont la platine est munie d'un charriot gradué à déplacements rectangulaires, modifié pour pouvoir porter des plaques de dimension assez grande. Avec un objectif 3 et un oculaire 6, on obtient, à partir d'un spectre pris dans les conditions précédemment indiquées, une image sur verre dépoli dans laquelle un intervalle de 1 mm. correspond à 1,25 angström, dans la région du spectre où se trouve la raie du thallium (5.351 Å). La dispersion est donc excellente.

On remplace, dans le porte-châssis, le verre dépoli par une plaque

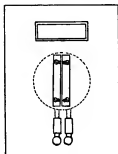


FIG. 2.

épaisse de laiton, munie en son centre d'une fente à bords métalliques réglables (fig. 2). Il est avantageux de donner à cette fente une largeur de 1 mm. environ. Elle a une longueur de 35 mm., de sorte que les raies fines, quand elles sont amenées sur la fente, sont comprises en totalité dans la fente, en largeur, et pour moitié environ de leur hauteur totale, en hauteur. On pourra ainsi évaluer le noircissement d'ensemble de la moitié de la raie, et on évitera les erreurs dues au grain de la plaque.

Le cliché étant disposé convenablement sur le charriot, on peut, en tournant le bouton molleté, faire défiler successivement sur la fente toutes les raies du spectre. Dans le prolongement de la fente, la plaque de laiton est percée d'une fenêtre munie d'un verre dépoli, sur lequel on voit passer les raies, au fur et à mesure de leur arrivée sur la fente.

Au-dessus de cette fente est disposée une cellule photoélectrique à couche d'arrêt au sélénium. Il est préférable d'utiliser une cellule non seulement sensible et fidèle, mais aussi telle que l'intensité du

courant électrique fourni, dans des conditions convenables de résistance du circuit, soit fonction linéaire de l'éclairement, à peu

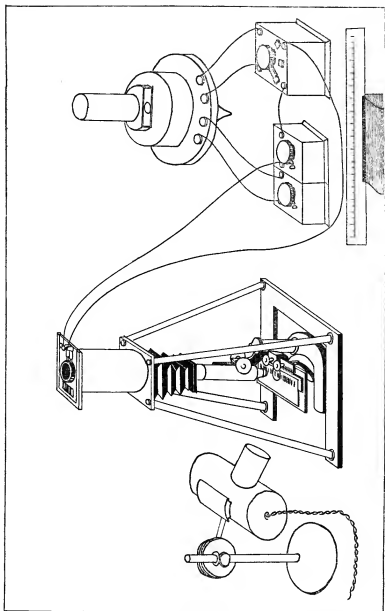


FIG. 3.

de chose près. La cellule Radio LMT type B répond à ces desiderata.

Il ne reste plus qu'à adapter l'intensité de l'éclairement à la sensi-

bilité de la cellule, compte tenu de la nature du galvanomètre employé à la mesure du courant. Nous utilisons le galvanomètre de précision de l'Association des Ouvriers électriciens, sensible seulement à 10^{-9} ampères. Il est alors nécessaire d'éclairer le microscope avec une lampe assez puissante. Si on veut faire des mesures très rigoureuses, il faut utiliser une lampe de bas voltage alimentée par une batterie d'accumulateurs, pour éviter les fluctuations d'intensité lumineuse corrélatives des fluctuations de potentiel aux bornes. Pour les mesures courantes, on peut se contenter d'employer la lampe à arc dans le vide entre boules de tungstène, de PHILIPS, montée par la maison SRIASSNIE. Elle a l'avantage d'être très lumineuse et moins sensible aux variations du secteur qu'une lampe à incandescence. Dans ces conditions, et avec la lampe PHILIPS, le courant maximum obtenu, dans les régions les plus claires des spectres, est assez intense pour qu'on obtienne un déplacement du spot, sur l'échelle du galvanomètre, de 400 mm. Les mesures sont donc effectuées avec trois chiffres exacts, ce qui est satisfaisant.

Pour évaluer l'intensité relative d'une raie par rapport à la raie de comparaison, on mesure pour chacune d'elles : 1° le noircissement de fond *avant* la raie ; 2° le noircissement *sur* la raie ; 3° le noircissement de fond *après* la raie, et on compte comme noircissement de la raie la différence entre la deuxième détermination et la moyenne arithmétique de la première et de la troisième. On fait ensuite le *rapport* des deux noircissements de raies ainsi calculés sur le *même* spectre. Et on compare les rapports fournis par les différents spectres du même cliché.

La précision des dosages est très variable d'un cas à l'autre. Elle ne dépasse jamais 10 % et peut s'abaisser beaucoup, quand la solution contient des substances qui gênent la volatilisation. Il en résulte que, chaque fois qu'une méthode pondérale ou volumétrique peut être utilisée, elle est *a priori* préférable. Si on ne dispose que d'une méthode colorimétrique, la spectrographie peut parfois donner de meilleurs résultats. Ainsi, dans le cas du plomb, malgré la grande sensibilité de la méthode à la dithizone [5], le dosage spectrographique a ses partisans, en raison de l'avantage qu'il présente, de n'être pas troublé par la présence d'ions étrangers.

Pour augmenter la *sensibilité* de la méthode, on pourrait songer, comme l'ont fait certains auteurs, à opérer une concentration préalable de l'élément à doser, par microélectrolyse. Mais cela n'est possible, bien entendu, que si on dispose d'un volume important de solution à examiner (eaux de boisson, eaux minérales), ce qui n'est pas le cas envisagé ici.

Quoiqu'il en soit, le plus grand avantage de la méthode spectrographique est de se prêter aux dosages en série, et de laisser entre

les mains un document expérimental précis, qu'on conserve et qu'on étudie à loisir.

Remarquons en terminant que les montages décrits n'ont nécessité l'achat, par le laboratoire, que d'un seul appareil spécialisé, le générateur d'étincelle à haute fréquence, avec son pied-support d'électrodes. Les autres instruments : spectrographe universel pour le visible, cellule photoélectrique et galvanomètre, lampe à arc dans le vide, microscope et chambre microphotographique, existaient déjà au laboratoire en vue d'autres techniques (spectres d'absorption et de fluorescence, colorimétrie, ultramicroscopie, microphotographie). C'est là ce qui constitue l'intérêt pratique du dispositif qui fait l'objet de ce mémoire.

MARCEL GUILLOT.

(Laboratoire de Chimie pathologique,
Pharmacie de l'Hôpital Broussais-La Charité.)

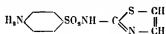
BIBLIOGRAPHIE

- [1] SWINGS (P.). La spectroscopie appliquée. *Bibl. Scientif. belge*, Paris, Hermann, 1935.
- [2] GERLACH (Wa.) et SCHWEITZER (E.). Die chemische Emissions-spektralanalyse, Leipzig, 1930, et GERLACH (Wa.) et GERLACH (We.), II Teil, 1933.
- [3] DEMARCAIS. Les spectres électriques, Paris, 1895.
- [4] CHOLAK (J.). Quantitative spectrographic determination of Lead in biological material. *Ind. and Eng. Chem., Anal. Ed.*, 1935, 7, p. 187.
- [5] CHOLAK (J.), HUBBARD (D.), MAC NAVY (R. R.), STORY (R. V.). *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 1937, 9, p. 488.

Etude physiologique chez l'homme de l'aminobenzène-sulfamido-thiazol (¹).

Nous avons étudié depuis plusieurs mois la circulation dans l'organisme et l'élimination d'un nouveau composé sulfamidé, le dérivé thiazolique de l'aminobenzène-sulfamide. Il s'agit d'un dérivé thiazolique simple (corps 2090 R. P.).

Ce para-aminobenzène-sulfamido-thiazol a pour formule :



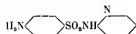
Il est bien cristallisé et incolore, soluble dans l'eau à 20°, dans la

1. Par abréviation, ce produit est souvent désigné sous l'appellation « 2090 R. P. ».

proportion de 0,6 p. 1.000. Sa toxicité paraît faible. Chez la souris, la dose de 15 gr. par kilogramme est facilement tolérée. On a pu faire supporter à la souris pendant dix jours consécutifs, sans inconvénients, des doses moyennes de 2 gr. par kilogramme.

L'activité *in vivo* de ce dérivé a été largement étudiée par R. L. MAYER (2).

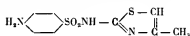
Ce dérivé thiazolique est à rapprocher de la para-amino-phényl-sulfamido-pyridine (corps 693, Dagénan), qui a pour formule :



Le corps 2090 R. P. a donc le même noyau que le corps 693, mais le groupement pyridine a été remplacé par le groupement thiazol.

Le corps 693 a déjà été longuement étudié et expérimenté en France (3) et à l'étranger (4). De ces expérimentations, il ressort que le corps 2090 R. P. est aussi très voisin du corps 693 par son comportement physiologique dans l'organisme et par ses propriétés thérapeutiques.

Un autre corps est très voisin du corps 2090 R. P., c'est son dérivé méthylé : le para-aminobenzène-sulfamido-méthylthiazol (corps 146 R. P.) qui a pour formule :



Il s'agit là d'un corps déjà étudié en 1938 par P. DUREL (5) et dans la thèse de BESSE en 1939 (6).

Les dérivés thiazoliques ont été également étudiés à l'étranger, notamment en Amérique (7).

L'aminobenzène-sulfamido-thiazol a fait en Suisse l'objet de tra-

2. R.-L. MAYER. Note sur l'activité de deux nouveaux dérivés sulfamidés à noyau thiazolique dans les infections expérimentales de la souris. *Bull. Acad. Méd.*, 23 avril 1940, (3), 423, n° 15, p. 348-357.

La Presse Médic., mai 1940, n° 40-41.

3. P. DUREL, B. N. HALPERN, P. DUBOST et M. ALLINNE. Passage dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et dans les urines de l' α -(p-amino-phényl-sulfamido)-pyridine. *La Presse Médic.*, 10 juin 1940, n° 46.

C. R. Soc. Biol., 25 février 1939, 430, p. 755-758.

P. DUREL. La thérapeutique sulfamidée. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1940.

G. TROMPETER. *Thèse Doct. Méd.*, M. VIGNÉ, édit., Paris, 1939.

4. Ph. LONG et E. A. BLISS. The clinical and experimental Use of sulfanilamide, sulfapyridine, and allied compounds.

5. P. DUREL. *Bull. Soc. franç. Dermatol. et Syphil.*, mars 1939, n° 3, p. 374-376.

6. BESSE. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1939, VIGOT frères, édit.

7. H. B. VAN DYKE, R. O. CREEP, Geoffroy RAKE et G. C. MC KEE. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, novembre 1939, 42, p. 410.

G. M. MC KEE, Geoffroy RAKE, R. O. CREEP, H. B. VAN DYKE. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, novembre 1939, 42, p. 417.

vaux de M. HARTMANN, R. MEIER, O. ALLEMAN et EMEIZ, O. GSELL⁽⁸⁾.

En France, des essais cliniques ont donné des résultats particulièrement intéressants. Le corps 2090 R. P. s'est montré remarquablement actif sur le gonocoque⁽⁹⁾, sur le méningocoque⁽¹⁰⁾, dans les cas de typhus exanthématique⁽¹¹⁾. Son activité est constante sur le colibacille⁽¹²⁾.

Nos recherches sur sa circulation dans l'organisme et sur son élimination, montrent qu'il est bien toléré et qu'il ne s'accumule

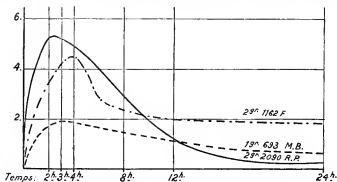


Fig. 1. — Courbes obtenues après ingestion d'une dose unique de 2 gr. de 2090 R. P. de 1 gr. de 693 M. B. ou de 2 gr. de 1162 F.

Les chiffres portés en ordonnées expriment, en milligrammes, les quantités de produit dosées dans 100 cm³ de sang.

pas. Nous pensons qu'il est appelé à prendre en thérapeutique une place de choix.

Circulation dans l'organisme du para-aminobenzène-sulfamidothiazol.

Nous avons étudié successivement la circulation du corps 2090 R. P. dans différents milieux liquides de l'organisme⁽¹³⁾.

8. Georges BICKEL. La sulfanilamide et ses dérivés en thérapeutique. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 29 avril 1940, 70, n° 16, p. 337-345.

9. CÉLICE, WEIL-SPIRE et FALLOT. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 17 mai 1940.

GATÉ et CUILLERET. Traitement rapide des blennorrhagies masculines aiguës par certains dérivés sulfamidés thiazoliques. *Journ. Méd. de Lyon*, 20 mai 1940.

10. J.-J. GOURNAY et P. MOLITOR. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 17 mai 1940.

CÉLICE, GRENIER et FALLOT. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 26 juillet 1940.

11. J. CÉLICE, GRENIER et FALLOT. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 26 juillet 1940.

12. J.-J. GOURNAY et P. MOLITOR. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 novembre 1940.

J. CÉLICE, L. GOUGEROT et P. CHASTAND. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 novembre 1940.

13. La technique utilisée pour les dosages dans le sang, l'urine, le liquide céphalo-rachidien et autres milieux biologiques est celle de A. C. BRATTON et E. K. MARSHALL *jun.* *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 128, p. 537-550.

Nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus lors de dosages du para-aminobenzène-sulfamidothiazol dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, le lait, le liquide d'ascite.

Nous rapportons ces résultats en suivant une classification tenant compte du mode d'administration.

A. — ÉTUDE DE LA CONCENTRATION DANS LE SANG.

1° RÉSULTATS OBTENUS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE UNIQUE : 2 GR. — La concentration dans le sang croît pendant deux à trois heures environ, puis redescend à des chiffres voisins de zéro, à peu près en vingt-quatre heures.

Le maximum de concentration sanguine semble réalisé entre la deuxième et la quatrième heure (voir fig. 1). Il semble varier avec

	1 HEURE			2 HEURES			6 HEURES		
	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³
Ber....	3,0	3,0	0	4,0	4,0	0	2,0	2,0	0
Berg....	3,6	3,6	0	4,8	4,8	0	3,2	3,0	0,2
Tan....	4,6	4,4	0,2	5,3	4,4	0,6	2,8	2,4	0,4
All....	"	"	"	5,5	4,5	1,0	4,75	4,0	0,75
Rat....	"	"	"	6,4	6,2	0,2	8	7,0	1

	12 HEURES			24 HEURES		
	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³
Ber....	0,6	0,6	0	Traces indosables.		
Berg....	1,6	1,5	0,1	0,6	0,6	0
Tan....	0,9	0,6	0,3	0,6	0,4	0,2
All....	1,4	0,9	0,5	0,3	0,2	0,1
Rat....	1,5	1,0	0,5	0,1	0,1	

l'état physiologique du sujet, le produit atteignant, chez les sujets jeunes et sains, une concentration supérieure à celle qui est réalisée chez les autres.

Le taux moyen de concentration maxima sanguine pour 100 centimètres cubes varie de 1/500 à 2/500 de la dose ingérée.

Dans tous les cas, il n'existe qu'une très faible part de corps 2090 R. P. à l'état de dérivé conjugué (¹⁴).

2° RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES MOYENNES RÉPÉTÉES. — La concentration du produit, dans le sang prélevé à la vingt-quatrième heure chez des sujets ayant pris des doses moyennes répétées pendant les vingt-quatre heures précédentes, oscille autour de 1/1.000 de la dose ingérée en vingt-quatre heures.

Il en est de même chez des sujets ayant ingéré des doses moyennes pendant plusieurs jours de suite et chez qui on a prélevé du sang le dernier jour du traitement.

La concentration dans le sang diminue rapidement dès que le sujet cesse de prendre ce médicament et, deux jours environ après la dernière prise, il n'existe plus dans le sang de quantité dosable de corps 2090 R. P.

Administration de doses répétées.

	TENEUR DU SANG A LA 24 ^e HEURE		
	Total	Libre	Conjugué
A. — 3 gr. en vingt-quatre heures :			
Dor...	3,4	3,4	0
Fin...	4,8	3,6	1,2
Viv...	6,8	6	0,8
Thol....	3,2	2,8	0,4
B. — 5 gr. par jour pendant huit jours :			
Bern..., le 8 ^e jour.	3,60	3,20	0,40
— le 9 ^e jour.	0,4	0,4	0
— le 10 ^e jour.	0	0	0

On peut donc constater qu'il ne se produit pas d'accumulation du produit dans l'organisme.

3° RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE D'UNE DOSE UNIQUE : 2 GR. — Les résultats semblent exactement superposables à ceux obtenus lors de l'administration par voie buccale ; toutefois, le taux moyen de concentration dans le sang semble être inférieur à celui constaté lors de l'administration *per os*.

Ici encore, le maximum de concentration semble atteint entre la deuxième et la quatrième heure et, vers la vingt-quatrième heure, la concentration est devenue très voisine de zéro.

La quantité de produit éliminée sous forme conjuguée est sensiblement la même que dans le cas de l'administration par voie buccale.

4° RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE RECTALE D'UNE DOSE UNIQUE : 2 GR. — Le produit, lors de l'administration par

14. On sait que la forme de conjugaison des sulfamides est essentiellement celle de dérivé acétylé.

voie rectale, reste à l'état de traces indosables dans le sang, pendant les premières heures. La concentration s'élève faiblement pendant

Voie intra-musculaire : administration d'une dose de 2 gr.

	1 HEURE			2 HEURES			6 HEURES		
	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³
Berg... .	3	3	0	3,4	3	0,4	3,5	3	0,3
Vo... .	3,8	3,8	0	3,8	4	0,2	3,2	3,2	0,6
Ron... .	1,2	1,2	0,2	1,6	1,4	0,2	1,2	1,6	0,2

	12 HEURES			24 HEURES		
	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³	Total en milligrammes pour 100 cm ³	Libre en milligrammes pour 100 cm ³	Conjugué en milligrammes pour 100 cm ³
Berg... .	4,2	4	0,2	0,4	0,3	0,1
Vo... .	4,5	4	0,5	0,4	0,2	0,2
Ron... .	4,8	0,3	1,5	0,6	0,5	0,1

les heures suivantes et au bout de vingt-quatre heures, elle atteint 1/10.000 environ de la dose administrée.

Nos recherches indiquent indiscutablement que ce mode d'administration est à rejeter, au moins lorsqu'on utilise les excipients habituels.

Dose unique de 2 gr. per os. Sang et liquide céphalo-rachidien prélevés trois heures après l'ingestion.

	SANG			LIQUIDE CÉPHALO RACHIDIEN		
	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Hoff..., 8 mai 1940. . .	6	6	0	0,2	0,2	0
Cou..., 1 ^{er} juin 1940. .	3,6	3,6	0	0,05	0,05	0
Hoff..., 1 ^{er} juin 1940. .	3,8	3,8	0	0,05	0,05	0

B. — ÉTUDE DU PASSAGE DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

1° RÉSULTATS OBTENUS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE UNIQUE : 2 GR. — La concentration de corps 2090, dans le liquide céphalo-rachidien de sujets ne présentant pas de syndrome méningé aigu, prélevé trois heures après l'administration *per os* d'une dose unique de 2 gr., varie entre 1/30 et 1/200 de la concentration dans le sang au même moment. (Voir tableau, page précédente.)

2° APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE PETITES DOSES RÉPÉTÉES PENDANT VINGT-QUATRE HEURES. — La concentration dans le liquide céphalo-rachidien à la vingt-quatrième heure varie autour de 1/10 de la concentration sanguine et dépasse un peu ce taux.

*Doses répétées per os : 5 gr. en vingt-quatre heures.
Sang et liquide céphalo-rachidien prélevés à la vingt-quatrième heure.*

	SANG			LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN		
	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Dor.....	3,4	3,4	0	0,45	0,45	0
Fin.....	4,8	4,8	0	0,48	0,45	0,3
Thol.....	3,2	2,8	0,4	0,4	0,4	0

3° APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES ÉLEVÉES (0 GR. 30 PAR KILOGRAMME) RÉPÉTÉES PENDANT PLUSIEURS JOURS. — La concentration dans le liquide céphalo-rachidien recueilli le dernier jour est de l'ordre de 1/3 de la concentration dans le sang au même moment.

DOSES INGÉRÉES	TAUX maximum dans le sang en milligrammes	TAUX maximum dans le liquide céphalo- rachidien en milligrammes	RAPPORT
3 gr. en dose unique	4,25	0,40	$\pm \pm \frac{1}{10}$
5 gr. en doses fractionnées	3,8	0,44	$> \frac{1}{10}$
0 gr. 30 par kilogramme en doses fractionnées.	6	2	$= \frac{1}{3}$

C'est ainsi que chez un enfant qui avait absorbé, pendant huit jours environ, une dose de 0 gr. 30 par kilogramme, chaque jour, on a trouvé dans le sang une concentration de 6 milligr. pour 100 centimètres cubes et dans le liquide céphalo-rachidien une concentration de 2 milligr.

4° RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE, D'UNE DOSE UNIQUE : 2 GR. — La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est de l'ordre de 1/10 de la concentration dans le sang et oscille autour de ce chiffre.

*Dose unique 2 gr., par voie intra-musculaire;
prélèvement de sang et liquide céphalo-rachidien trois heures après.*

	SANG			LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN		
	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Hoff...	3,2	2,8	0,4	0,3	0,3	0
Dion...	2,7	2,7	0	0,1	0,1	0
Chop...	4,0	4,0	0	0,6	0,6	0

5° RÉSULTATS RECUEILLIS LORS DE DOSAGES DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN AU COURS DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE. — Il s'agit, dans ce cas, d'administration par voie buccale ou intramusculaire de doses élevées répétées pendant plusieurs jours.

Dans ce cas, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien par rapport à la concentration dans le sang est notablement plus élevée que chez les sujets ne présentant pas de syndrome méningé aigu.

Dek... (C.) : méningite cérébro-spinale.

	DOSES ingérées en grammes	SANG			LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN		
		Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
14 premières heures. .	10	4	3,2	0,8	2,6	2	0,6
24 heures suivantes. .	12	4	3,2	0,8	2,2	4,6	0,6
24 heures suivantes.	12	6,4	5,6	0,8	2,4	2,6	0,8

Chez l'un de ces malades, nous avons obtenu un taux de concentration de l'ordre de 50/100 et plus, du taux de concentration dans le sang.

Remarque. — Il semble que le taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien par rapport à la concentration dans le sang est d'autant plus élevé que la dose totale administrée est plus considérable et qu'elle a été administrée par doses fractionnées.

La voie intramusculaire est celle qui semble donner les meilleurs résultats. Rapport de l'ordre de 1/10.

C. — PASSAGE DANS DIFFÉRENTS AUTRES LIQUIDES DE L'ORGANISME.

1° PASSAGE DANS LE LAIT. — Le taux de concentration dans le lait chez des sujets ayant absorbé une dose moyenne en vingt-quatre heures, a été, à la vingt-quatrième heure, de l'ordre de 1/3 de la concentration dans le sang.

Dose de 4 gr. en vingt-quatre heures; Prélèvements faits à la vingt-quatrième heure.

	SANG			LAIT		
	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Bern.....	3	2,6	0,4	1	0,8	0
Mill.....	1,4	1,4	0	0,4	0,4	0

2° PASSAGE DANS LE LIQUIDE D'ASCITE. — Chez un sujet ayant absorbé une dose moyenne en vingt-quatre heures, le taux de concentration dans le liquide d'ascite à la vingt-quatrième heure a été de l'ordre de 2/5 de la concentration dans le sang.

Dose de 5 gr. en vingt-quatre heures; Prélèvements faits à la vingt-quatrième heure.

	SANG			ASCITE		
	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Viv.....	6,8	6	0,8	4	3,6	0,4

D. — ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION PAR LES URINES.

1° RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE UNIQUE. — Chez des sujets à qui l'on a administré par voie buccale une dose moyenne unique, l'élimination, au bout des premières vingt-quatre heures, varie de 50 à 75 % de la dose ingérée.

La quantité éliminée pendant la deuxième période de vingt-quatre heures varie entre 10 % et 5 % de la dose ingérée.

Administration per os d'une dose unique de 3 gr.

	PREMIÈRES 24 HEURES				DEUXIÈMES 24 HEURES			
	Volume	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Volume	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes
Tholl...	2 000	1,35	1,35	0,20	2 000	0,28	0,24	0,04
Gal...	2 000	1,30	0,95	0,35	1 900	0,012	0,009	0,003

	TROISIÈMES 24 HEURES				POURCENTAGE total
	Volume	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	
Tholl...	1 500	0,012	0,011	0,001	61,4
Gal...	1 500	0,007	0,003	0,004	44

Durant les vingt-quatre heures suivantes, les quantités éliminées continuent à décroître et sont de l'ordre de 0,2 %.

Chez des sujets jeunes et sains, on a obtenu en quarante-huit

Administration per os d'une dose unique de 2 gr.

	PREMIÈRES 24 HEURES					DEUXIÈMES 24 HEURES					POURCENTAGE total
	Volume	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Pourcentage	Volume	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Pourcentage	
Berg...	3 200	1,19	1,02	0,17	59,5	3 300	0,019	0,016	0,003	1	60,5
All...	964	1,51	1,07	0,44	76,4	1 000	0,040	0,015	0,025	2	78,4
Rat...	1 400	1,54	1,19	0,35	77	1 200	0,100	0,080	0,020	5	82

heures une élimination de l'ordre de 80 % de la dose ingérée ; chez des sujets en moins bon état, elle est restée aux environs de 50 à 60 %.

RÉSULTATS RECUEILLIS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES RÉPÉTÉES. — L'élimination semble se faire mieux que dans le cas d'ingestion d'une dose unique.

Au bout des premières vingt-quatre heures, le taux moyen d'élimination est resté entre 50 et 75 %, mais pendant les vingt-quatre heures suivantes, il varie autour de 25 %. De plus, chez un des sujets qui, lors de l'ingestion d'une dose unique, n'avait éliminé que 51 % au bout de vingt-quatre heures, on constate dans ce cas une élimination de 72 % en vingt-quatre heures.

Élimination urinaire pendant les premières 24 heures.

	VOLUME urinaire en centimètres cubes	TOTAL en milligrammes	LIBRE en milligrammes	CONJUGUÉ en milligrammes	POURCENTAGE
Thol..., D. U., 3 gr. en 24 heures.	2 000	4,55	4,35	0,20	51,7
Thol..., D. R., 5 gr.	3.000	3,6	3,0	0,6	72

Chez un sujet ayant pris *per os* une dose moyenne de corps 2090 pendant cinq jours, nous avons constaté qu'en sept jours l'élimination avait atteint 78 % de la dose totale.

Le huitième jour, l'urine ne contient plus que des quantités infimes de sulfamide de l'ordre du milligramme.

Fay..., Administration de 5 gr. par jour pendant cinq jours.

DATES	DOSES <i>per os</i>	VOLUME URINAIRE en centimètres cubes	QUANTITÉ DANS L'URINE			POURCENTAGE
			Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	
6 mai	5	4.700	2,72	2,04	0,68	54
7 mai	5	2.800	6,16	4,76	1,40	123
8 mai	5	4.300	2,60	2,08	0,52	52
9 mai	5	2.800	5,74	4,62	1,12	115
10 mai	5	4.250	2,06	1,62	0,44	44
11 mai	0	4.500	0,33	0,18	0,15	66
1 ^{er} juin	0	4.000	0,010	0,008	0,002	0,2
2 juin	0	900	0,004	0,002	0,002	

soit en totalité 78 % de la quantité de 2090 absorbé.

RÉSULTATS RECUEILLIS LORS DE L'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE D'UNE DOSE UNIQUE. — L'élimination semble se faire encore mieux que lors de l'administration *per os*.

L'élimination au bout des premières vingt-quatre heures semble

Administration par voie intra-musculaire d'une dose unique : 2 gr.

	PREMIÈRES 24 HEURES					DEUXIÈMES 24 HEURES					POURCENTAGE TOTAL
	Volume urinaire en centimètres cubes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Pourcentage	Volume urinaire en centimètres cubes	Total en milligrammes	Libre en milligrammes	Conjugué en milligrammes	Pourcentage	
Ron...	600	1,56	1,20	0,36	78	1 300	0,325	0,221	0,104	16	94,5
Berg. .	2,000	0,80	0,72	0,08	40	1 650	0,010	0 008	0,002	0,5	40,5
Rat ..	1,410	1,83	1,46	0,37	91,5	1 150	0,08	0,057	0,023	4 0	95 5
Molt..	1,050	1,68	1,36	0,32	84	900	0,09	0,072	0,018	4,5	88,5

se rapprocher de 80 % et même, pour certains sujets, dépasser ce taux.

Chez un sujet qui, lors de l'administration *per os*, avait, pendant les vingt-quatre premières heures, éliminé 77 % et en quarante-huit heures 82 %, nous constatons dans le cas d'administration par voie intramusculaire une élimination de 91 % en vingt-quatre heures et 95 % en quarante-huit heures.

De l'étude de l'élimination urinaire du corps 2090, il ressort que ce corps s'élimine rapidement pour la plus grande partie, ce qui tend à prouver qu'il ne s'accumule pas dans l'organisme.

Commentaires.

Dans cette étude expérimentale du para-aminobenzène-sulfamido-thiazol, il est plusieurs points importants sur lesquels il convient d'attirer l'attention.

I. — Fixons tout d'abord quelle est la façon de se comporter dans l'organisme de ce corps 2090 R. P. par rapport à deux corps déjà bien connus, la *p*-aminobenzène-sulfamido-pyridine ou corps 693 (Dagénan) et le *p*-aminobenzène-sulfamide ou corps 1162 F. (Septoplix).

L'établissement de courbes types figurant l'évolution de la concentration sanguine en fonction du temps et l'élimination urinaire de ces trois corps nous renseignera immédiatement.

N. B. — Nous ne pouvons pas figurer ici une courbe représentant l'évolution de la concentration sanguine après injection intramusculaire

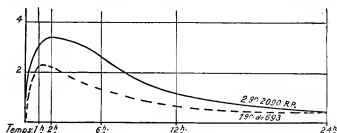


FIG. 2. — Courbes obtenues après injection intramusculaire unique de 2 gr. de 2090 R. P. et de 1 gr. de 693. En ordonnées les concentrations dans le sang (en mgr. de produit pour 100 cm³).

laire de 1162 F., cette expérience n'ayant pu être faite, en raison de la faible solubilité du 1162 F. dans l'eau.

II. — Dans les résultats recueillis au cours de cette expérimentation, il est deux points qui méritent d'être remarqués :

1° *La grande variabilité des taux de concentration chez différents sujets ayant absorbé la même dose*, et même, ainsi qu'on le montrera ultérieurement, variation de ces mêmes chiffres chez le même sujet, lors de deux expérimentations consécutives.

Par exemple, dans le tableau n° 1, nous voyons ces chiffres varier de 2 milligr. à 8 milligr., c'est-à-dire dans la proportion de 1 à 4.

Il a été jusqu'à présent impossible d'expliquer cette variabilité. On n'a pu que constater le fait. Tout ce que l'on peut en dire, c'est que, ainsi qu'il serait logique, on ne peut pas incriminer l'élimination rénale.

En effet, après exploration de la fonction rénale par l'établissement de la constante d'AMBAR et l'épreuve de la phénol-sulfonephthaléine, nous avons constaté qu'il n'existait pas de rapport entre elles et le taux de concentration sanguine. Dans plusieurs cas, nous avons constaté que des sujets jeunes et sains, possédant des reins fonctionnant parfaitement, présentaient les taux de concentration les plus élevés. C'est le cas dans le tableau n° 1.

2° *La faible quantité de composés conjugués (acétylé, etc.) qui se forme dans l'organisme.* — D'après les tableaux, il est facile de remarquer que dans le sang la quantité de conjugué formé atteint 20 % et reste très souvent inférieure à ce chiffre. Souvent même, la quantité de composé acétylé est nulle. Il est évident que lorsqu'on considère les derniers chiffres de la série au moment où il n'existe plus dans le sang que des quantités infimes de sulfamide, le taux de conjugué peut atteindre 50 %. Mais ce ne sont pas ces chiffres là

qui sont intéressants, ce sont ceux que l'on trouve aux environs du maximum de concentration.

Dans les urines, la quantité de composé acétylé varie de façon nette avec le temps de présence du sulfamide dans l'organisme.

Pendant les premières vingt-quatre heures, la quantité de composé acétylé est faible : inférieure à 20 %.

Pendant les secondes vingt-quatre heures, la quantité de conjugué reste inférieure à 30 %.

Pendant les troisièmes vingt-quatre heures, alors que la quantité

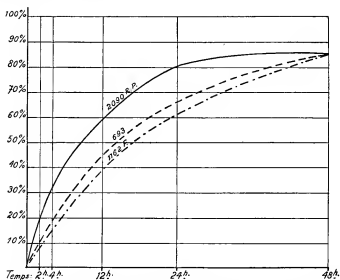


FIG. 3. — Courbes figurant de l'élimination du 2090 R. P., du 693, du 1162 F. en fonction de la dose absorbée et du temps.

de sulfamide éliminée est extrêmement faible, la quantité de composé acétylé va jusqu'à 50 %.

Dans l'ensemble, on peut admettre que la quantité de conjugué formé en moyenne reste aux environs de 30 %.

Cette constatation est extrêmement importante, car il semble établi que seul, le sulfamide libre peut être actif dans l'organisme, alors que le composé acétylé est inefficace.

Avec les corps étudiés jusqu'à présent, on avait trouvé des quantités de conjugué plus considérables, environ le double des quantités de conjugué trouvées dans le cas du corps 2090 R. P.

3° Il convient d'attirer également l'attention sur la façon dont se comporte le corps 2090 R. P. dans le liquide céphalo-rachidien.

Ainsi qu'on l'a établi pour le Dagénan « il semble que le passage

dans le liquide céphalo-rachidien soit favorisé par l'état d'inflammation de la choroïde ».

Dans les tableaux, alors que chez des sujets ne présentant pas d'état méningé aigu on trouve dans le liquide céphalo-rachidien un taux de 10 % du taux de concentration, au contraire dans les cas de méningite cérébro-spinale, on voit monter ce taux jusqu'à 50 % et même au delà. Comme pour la concentration sanguine, on constate que la concentration dans le liquide céphalo-rachidien est extrêmement variable et capricieuse. Elle varie d'un sujet à l'autre dans la proportion de 1 à 2 et même, chez un sujet donné, au cours de deux expériences consécutives, ainsi qu'en témoigne le tableau IV.

L'expérimentation ne nous a pas permis d'expliquer cette variabilité.

On pourrait voir dans cette inconstance un obstacle à l'administration de ce corps aux fins de thérapeutique. Mais *il faut surtout éviter de confondre les notions de concentration et d'activité*. Il n'y a, en effet, pas de rapport direct entre le taux de concentration du sulfamide et son activité thérapeutique.

FORMATION D'HYDROXYLAMINE.

Certains auteurs américains ont posé en principe que l'activité d'un corps sulfamidé est fonction de sa concentration dans le sang à l'état de molécule aminée diazotable

Si ce principe est à peu près justifié pour le para-aminobenzène-sulfamide, il ne l'est que très irrégulièrement dans le cas de l'aminobenzène-sulfamido-pyridine et de l'aminobenzène-sulfamido-thiazol. Pour ces produits, les concentrations sanguines sont très variables d'un sujet à l'autre et, comme le note P. DUREL, on enregistre des échecs avec des taux qui paraissent satisfaisants et au contraire des résultats avec des concentrations faibles.

Quant aux concentrations dans le liquide céphalo-rachidien, elles n'ont aucun rapport avec l'activité.

Des corps sulfamidés étudiés jusqu'à présent, c'est le 2090 qui passe le plus mal dans le liquide céphalo-rachidien et pourtant, d'après les données cliniques, il paraît être le plus actif dans les méningococcies.

Ces constatations semblent assez troublantes. Une explication fort intéressante nous est fournie par l'hypothèse de R.-L. MAYER. Selon cet auteur, la forme active de la substance aminée n'est pas l'amine elle-même, mais son produit d'oxydation hydroxylaminé qui prendrait naissance dans l'organisme ; par exemple, pour le para-aminobenzène-sulfamide, c'est le para-hydroxylaminobenzène-sulfamide

$\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHOH}$. R.-L. MAYER a noté, en effet, sur les cultures une action bactéricide de la molécule hydroxylaminée dix à cent fois plus intense que celle de l'amine. Inversement, l'organisme réduirait le para-nitrobenzène-sulfamide $\text{NH}_2 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ en produit hydroxylaminé et l'expérience montre que ce produit nitré est très actif *in vivo*.

La forme hydroxylaminée est très instable et ne peut être utilisée *in vivo* ; elle se réduit ou s'oxyde dès son introduction dans l'organisme et ne parvient pas au germe pathogène.

Il faut qu'elle se forme dans l'organisme au voisinage immédiat du germe ou dans le germe lui-même.

Si l'on admet cette hypothèse, l'activité d'un produit serait liée d'une part, aux facultés d'oxydo-réduction de l'organisme et d'autre part, à la plus ou moins grande oxydabilité du corps ingéré et non pas à la concentration sanguine directement.

La présence de produit hydroxylaminé a été mise en évidence, d'ailleurs, dans les urines des malades ayant ingéré des sulfamides.

Conclusions.

Nos conclusions ne concernent que le sort du sulfathiazol dans l'organisme ; l'activité thérapeutique de ce produit, la manière dont il est toléré lui donnent une place de premier plan ; ses propriétés thérapeutiques ont fait l'objet de divers travaux et nos recherches à ce sujet ont été publiées par ailleurs.

L'aminobenzène-sulfamidothiazol (corps 2090 R. P.) est un corps qui s'élimine bien ; cette élimination est rapide et presque complète.

Ce corps ne s'accumule pas dans l'organisme, d'où la possibilité de soumettre les malades à des cures répétées et rapprochées.

Les concentrations de ce produit dans le sang sont plus irrégulières que celles du 693 et du 1162 F., mais il faut se rappeler que le taux de concentration dans le sang n'est pas l'unique facteur de l'activité des sulfamides.

L'aminobenzène-sulfamidothiazol a une toxicité très faible ; en effet, il est très bien toléré par l'organisme, mieux que les sulfamides précédents et l'expérimentation clinique nous a permis de remarquer sa faible toxicité sur le tissu rénal.

L'aminobenzène-sulfamidothiazol ne forme que de faibles proportions de composés conjugués. Le taux moyen de conjugué formé dans l'organisme demeure entre 20 et 30 % alors que le 693 et le 1162 F. donnaient un taux moyen de 40 à 50 %. Souvent, les quan-

tités de conjugué sont d'ailleurs inférieures à ce taux moyen et voisines de zéro.

L'expérimentation clinique nous a démontré que ce corps était particulièrement efficace sur certaines affections microbiennes, telles que les gonococcies, les méningococcies, les colibacillooses. Son action est rapide, régulière et stable.

J.-J. GOURNAY,

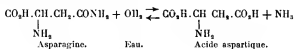
M^{lle} P. MOLITOR,

M^{lle} M. ALLINNE.

Recherches sur la répartition et l'activité de l'asparaginase dans le règne végétal (Angiospermes, Champignons, Bactéries).

Sous la haute direction de M. le professeur BACH, qui a lui-même consacré à l'asparaginase plusieurs travaux importants, je me suis efforcée de préciser la répartition et les modalités d'action de cette diastase dans le règne végétal. Ce sont les résultats de ces travaux, poursuivis au Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Tenon, qui vont être exposés ci-dessous.

L'asparaginase est un ferment, appartenant au groupe des désamidases, qui provoque l'hydrolyse de l'asparagine, en détachant et hydrogénant le groupe aminogène, pour donner de l'ammoniaque et régénérer de l'acide aspartique :



Dans son mode d'action, elle est donc comparable à l'uréase, qui hydrolyse l'urée pour fournir du carbonate d'ammonium, mais elle en diffère par sa spécificité.

Quand les deux ferments sont présents à la fois dans un même organisme, il a été démontré par M. BACH (¹), dans un cas au moins, celui de l'*Aspergillus niger* Van Tiegh., que leurs conditions d'action et surtout leur évolution sont différentes dans le mycélium, ce qui établit l'individualité de chacune des deux diastases.

1. D. BACH. L'évolution de l'asparaginase dans les cultures de l'*Aspergillus niger*. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, p. 995-1006.

D. BACH. Evolution de l'uréase dans les cultures de l'*Aspergillus niger*. *Ibid.*, p. 1007-1015.

D. BACH. Sur quelques conditions d'action de l'uréase de l'*Aspergillus niger*. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 831-833.

Le premier, SHIBATA (2), en 1904, pressentit l'existence d'ainidases dans l'*Aspergillus niger*. Son travail fut le point de départ de nombreuses recherches dans tous les domaines, mais avec les résultats les plus divergents.

Dans le règne animal, il semble bien démontré que l'asparaginase soit assez répandue, mais dans le règne végétal, il a fallu attendre les résultats des travaux de GEDDES et HUNTER (3) et de ceux de M. BACH (4) pour connaître les principales conditions d'action de ce ferment.

GEDDES et HUNTER ont trouvé dans la levure de boulangerie une désamidase active sur l'asparagine, inactive, par contre, sur l'urée et sur tous les autres amides expérimentés, que ceux-ci appartiennent à la série grasse ou à la série aromatique.

Ces auteurs ont employé, pour extraire l'asparaginase de la levure, le procédé suivant : la levure sèche était broyée avec du sable siliceux, et ce mélange pulvérulent traité soit par de l'eau pure, soit par de l'eau glycinée à 50 %. Dans les liquides extractifs ainsi obtenus, l'asparaginase était précipitée par la safranine, à l'état de complexe, selon une méthode déjà utilisée, depuis 1907, par plusieurs auteurs américains ou anglais. Du complexe ainsi formé, on peut, par élution, récupérer l'enzyme.

GEDDES et HUNTER ont observé la destruction rapide du ferment par l'alcool, par l'acétone, par le mélange alcool-éther, ou même par une chaleur modérée : à la température de 30°, l'activité de la diastase est diminuée de moitié au bout de vingt heures ; à la température de 50°, toute activité disparaît dans le même laps de temps.

Les modalités d'action de l'asparaginase de la levure ont été précisées surtout par GRASSMANN et MAYR (5), en 1933.

M. BACH, en 1929 (*loc. cit.*), a été conduit à étudier simultanément l'asparaginase et l'uréase de l'*Aspergillus niger*. Il a démontré que ce sont bien deux ferments distincts ; les zones d'action, les optima de température sont différents ; l'asparaginase est plus sensible que l'uréase à l'égard de l'acétone et de l'alcool ; son autodestruction en présence de l'air est plus rapide. Mais surtout, l'évolution des deux ferments dans le mycélium, au cours de la culture *in vitro*, est inverse.

2. K. SHIBATA. Ueber das Vorkommen von Amide spaltenden Enzymen bei Pilzen. *Beitr. chem. Physiol. und Pathol.*, 1904, 5, p. 384.

3. W. F. GEDDES et A. HUNTER. Observations upon the enzyme Asparaginase. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, 77, p. 197-229.

4. D. BACH. Etude de l'hydrolyse fermentaire de l'asparagine par le mycélium de l'*Aspergillus niger*. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, 41, p. 119-145.

5. W. GRASSMANN et OTTO MAYR. Zur Kenntnis der Hefenasparaginase. *Zeitschr. für physiol. Chemie*, 1933, 214, p. 185-210.

Chez les végétaux supérieurs, l'asparaginase a été peu étudiée et les résultats obtenus paraissent contradictoires.

Enfin, l'asparaginase des bactéries a également été l'objet de travaux peu nombreux ; ce ferment a été signalé chez le *Bacillus pyocyaneus* Gessard en 1924, par SUPNIEWSKI (6) et chez le *Bacillus fluorescens liquefaciens* Flügge en 1932, par VIRTANEN et TARNANEN (7).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Sur le conseil de M. BACH, je me suis proposé de rechercher la présence de l'asparaginase dans diverses moisissures, dans les levures les plus communes et d'étudier son évolution au cours de la culture de ces Champignons inférieurs. Ce ferment a ensuite été recherché dans des Champignons supérieurs, dans les graines d'une quinzaine d'espèces de Phanérogames et chez quelques Bactéries.

I. — L'ASPARAGINASE CHEZ LES PÉRISPORIACÉES ET LES MUCORINÉES.

En ce qui concerne les moisissures étudiées, la technique employée a été celle suivie par M. BACH pour l'*Aspergillus niger* (8).

Des mycéliums d'âge différent ont été préparés, pour éprouver l'activité de ceux-ci sur l'asparagine. Afin que les différents essais soient comparables entre eux, il est nécessaire d'opérer sur des mycéliums desséchés, de façon à obvier à la teneur en eau essentiellement variable des mycéliums simplement essorés.

Mode opératoire. — Les mycéliums, obtenus par culture sur des milieux liquides, sont lavés soigneusement à l'eau distillée, exprimés à la presse, puis séchés à l'étuve à 35° pendant vingt-quatre heures. La masse sèche est pulvérisée, tamisée et conservée, en vue d'un usage ultérieur, dans des ampoules scellées, à l'abri de la lumière.

Le milieu d'hydrolyse est une solution ajustée au pH = 8,5 ; l'asparagine y est dissoute à la concentration de 0,5 %. On opère toujours en présence d'un antiseptique ; nous avons choisi le toluène.

Comme enceinte thermique, j'ai utilisé un thermostat à eau ; j'ai toujours opéré à la température de 38°, puisque c'est celle qui a été reconnue par M. BACH comme étant la température optimum d'action du ferment (9). Les fioles coniques renfermant la solution-tampon

6. J. SUPNIEWSKI. Untersuchungen über den Stoffwechsel der Stickstoffverbindungen in den Kulturen von *Bacillus pyocyaneus*. *Biochem. Zeitschr.*, 1924, 154, p. 98-103.

7. A. I. VIRTANEN et J. TARNANEN. Die enzymatische Spaltung und Synthese der Asparaginsäure. *Biochem. Zeitschr.*, 1932, 250, p. 193-211.

8. D. BACH. *Loc. cit.*, p. 996.

9. D. BACH. *Loc. cit.*, 1929, p. 125-127.

sont immergées jusqu'au col dans l'eau du thermostat. La poudre fermentaire est ajoutée seulement lorsque l'équilibre de température est obtenu. Ces fioles doivent être bien bouchées, de façon à éviter toute perte d'ammoniac pendant l'hydrolyse. Pour des raisons de commodité opératoire, nous avons, pour toutes nos expériences, choisi une durée de vingt et une heures.

TABLEAU I.

Marche de l'hydrolyse de l'asparagine par l'*Aspergillus confusus*

Age du mycélium	HCl N/ 20 consommé par 10 cc.de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine + poudre)	Essai	Chiffre corrigé		
6 jours	1,08	7,12	6,04	4,22	90,6
-	1,08	7,12	6,04	4,22	90,6
7 jours	0,5	5,78	5,28	3,69	79,2
-	0,5	5,78	5,28	3,69	79,2
8 jours	0,9	6,79	5,89	4,12	88,35
-	0,9				
10 jours	0,82	6,35	5,53	3,87	82,95
-	0,82	6,36	5,54	3,87	83,1
14 jours	0,58	5,15	4,57	3,19	68,5
-	0,58	5,09	4,51	3,15	67,6
15 jours	0,92	3,21	2,29	1,6	34,3
-	0,92	3,16	2,24	1,56	33,6
18 jours	0,68	1,55	0,87	0,6	13
-	0,68	1,62	0,94	0,65	14,1

A la fin de chaque essai, les flacons sont retirés du thermostat et refroidis sous l'eau courante. On filtre, et, sur une portion du filtrat, on effectue le dosage de l'ammoniaque.

Principe du dosage. — Le dosage de l'ammoniaque est pratiqué après entraînement à la vapeur d'eau, en présence d'un alcali faible (soude diluée) ; la durée de la distillation a été uniformément de sept minutes ; l'ammoniaque est reçue dans une solution N/20 d'acide chlorhydrique ; l'acide qui n'a pas réagi est titré « par retour », au moyen d'eau de baryte N/20, en présence de rouge de méthyle comme indicateur.

Résultats. — Les Périssporiacées provoquent la désamidation de l'asparagine ; néanmoins, cette hydrolyse n'est jamais totale ; M. BACH l'avait déjà constaté dans le cas de l'*Aspergillus niger* ; le mycélium de l'*Aspergillus confusus*, le plus riche en asparaginase, a hydrolysé, au cours de mes essais, 90 % de l'asparagine mise en

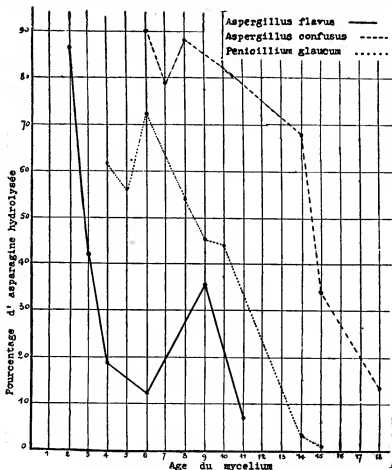


FIG. 1. — Hydrolyse fermentaire de l'asparagine par quelques moisissures très actives.

sa présence, dans les conditions optima de température, de concentration et de réaction du milieu (pH = 8,6) [tableau I].

Toutes les espèces étudiées, au nombre de sept, parmi les Périssporiacées, sont actives sur l'asparaginase. L'*A. confusus*, l'*A. flavus* Link, l'*A. repens* De Bary et le *Penicillium glaucum* Link sont les plus riches en ferment (fig. 1) ; le mycélium de l'*A. oryzae* Cohn

présente une teneur moyenne ; celui de l'*A. cinnamomeus* Schirmann est pauvre. L'*A. nidulans* Winter ne possède plus d'activité au bout du septième jour (fig. 2).

L'évolution du ferment s'accomplit toujours de la même façon ; la courbe représentative de l'activité de chaque espèce présente, comme celle de l'*Aspergillus niger*, deux maxima. Dans tous les cas,

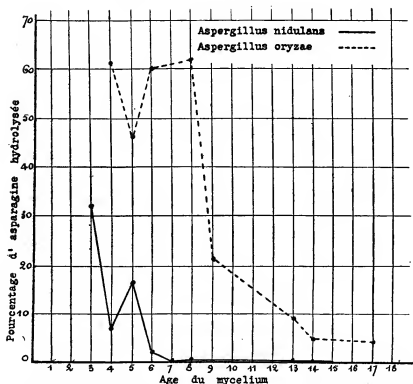


FIG. 2. — Hydrolyse fermentaire de l'asparagine par deux Périssporiacées peu actives. La courbe présente deux maxima successifs.

les mycéliums présentent leur premier maximum d'activité dès le premier jour de la récolte. Cette activité diminue, puis elle augmente jusqu'à passer par un deuxième maximum. Elle décroît ensuite régulièrement, pour disparaître enfin, au fur et à mesure que le mycélium vieillit.

Pour toutes ces espèces, il y aurait intérêt à connaître les variations d'activité de mycéliums obtenus à des températures différentes et sur des milieux de culture variés. Par exemple, l'asparaginase fait défaut dans le mycélium de l'*A. nidulans* cultivé à 38°, ce qui repré-

sente pourtant l'optimum thermique de développement ; à 24°, l'activité du même mycélium est faible, mais elle reste cependant appréciable jusqu'au septième jour.

Les Mucorinées que j'ai étudiées sont, pour la plupart, pauvres en

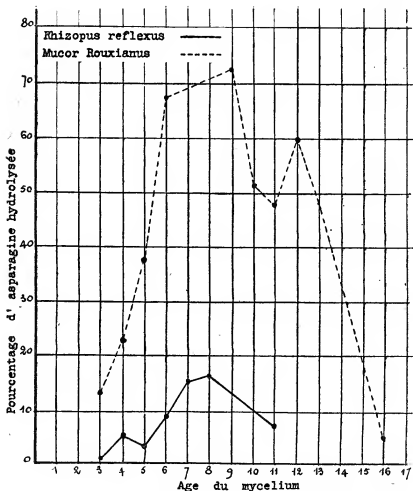


FIG. 3. — Hydrolyse fermentaire de l'asparagine par deux Mucorinées.
La courbe présente deux maxima successifs.

asparaginase. Seul, le *Mucor Rouxianus* Wehmer se rapproche des Périssporiacées par sa teneur élevée en ferment, qui, au neuvième jour, hydrolyse 72 % de l'asparagine mise en œuvre.

Jusqu'ici, tous les Champignons étudiés ont été trouvés d'autant plus riches en asparaginase que le mycélium était récolté plus jeune.

Quelques Mucorinées, par exemple le *Cunninghamella echinulata* Thaxter, suivent cette règle. Les autres se comportent différemment : les mycéliums les plus jeunes ne sont pas ici les plus actifs ; ce n'est qu'au quatrième jour, par exemple, que l'*Absidia coerulea* Bainier produit l'hydrolyse la plus marquée de l'asparagine.

Pour le *Mucor Rouxianus* Wehmer, l'activité croît du troisième au neuvième jour. Il en résulte que, d'une espèce à l'autre, la courbe d'hydrolyse n'a pas tout à fait la même allure.

Avec plusieurs de ces Mucorinées, la courbe représentative de l'activité fermentaire montre, comme dans le cas des Périssporiacées, deux maxima successifs (fig. 3).

II. — L'ASPARAGINASE CHEZ LES LEVURES.

La présence de l'asparaginase dans la levure de boulangerie a, tout d'abord, été vérifiée ; puis son action a été étudiée en fonction du pH de la solution-tampon, des concentrations en asparagine et en levure, ainsi que de la durée d'hydrolyse.

La levure fraîche peut être utilisée directement ; il suffit de la

TABLEAU II.

p H	HCl N/ 20 consommé par 10cc.de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée (1)
	Témoins (asparagine + Levure)	Essai	Chiffre corrigé		
6,2	0,54	0,57	0,03	0,02	0,9
-	0,54	0,59	0,05	0,03	1,5
7,2	0,56	0,99	0,43	0,3	12,9
-	0,56	1,03	0,47	0,32	14,1
8,5	0,58	2,33	1,75	1,22	52,5
-	0,58	2,4	1,82	1,27	54,6
9,6	0,54	0,67	0,13	0,09	3,9
-	0,54	0,63	0,09	0,06	2,7
1) Les solutions d'asparagine, sont N/60 $x = E \times 30$					

délayer dans de la solution de chlorure de sodium à 8 gr. p. 1.000.

Cette levure renferme de l'asparaginase, dont l'activité maximum sur l'asparagine semble s'exercer dans un milieu d'hydrolyse de pH = 8,5 (tableau II).

Une concentration trop élevée en levure acidifie le milieu et diminue l'action du ferment. C'est à la concentration de 1 % et à la température de 38° que la levure paraît exercer le mieux son action hydrolysante sur l'asparagine (tableau III).

TABLEAU III.

Concentration en Levure	HCl N/ 20 consommé par 10 cc. de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine + Levure)	Essai	Chiffre corrigé		
0,5 % (Ogr.10)	0,38	2,34	1,96	1,37	58,8
1 % (Ogr.20)	0,44	3,18	2,74	1,91	82,2
2,5 % (Ogr.50)	0,5	2,88	2,38	1,66	71,4
5 % (lgr.)	0,53	2,55	2,02	1,41	60,6

Dans les limites des essais effectués, la quantité d'asparagine hydrolysée n'est pas proportionnelle à sa concentration dans le milieu d'hydrolyse : la proportion hydrolysée augmente quand la concentration diminue : c'est ainsi qu'au bout de vingt et une heures, le pourcentage d'asparagine hydrolysée atteint 78 % lorsque la concentration n'est que de 0,50 % ; la proportion hydrolysée est moindre avec des concentrations de 1 ou de 2 % (tableau IV).

TABLEAU IV.

Concentration en asparagine	HCl N / 20 consommé par 10 cc. de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine + Levure)	Essai	Chiffre corrigé		
0,5 % (Ogr.10)	0,22	5,42	5,2	3,64	78
1 % (Ogr.20)	0,16	6	5,84	4,08	43,8

L'asparaginase de la levure de boulangerie peut hydrolyser près de 90 % de l'asparagine au bout de quarante-huit heures (tableau V).

TABLEAU V.

Action de l'asparaginase en fonction de la durée de l'hydrolyse par la levure de boulangerie.

Durée de l'hydrolyse	HCl N/20 consommé par 10 cc. de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine + Levure)	Essai	Chiffre corrigé		
1 heure	0,06	0,06	0	0	0
2 heures	0,11	0,11	0	0	0
3 heures	0,14	0,14	0	0	0
4 heures	0,14	0,23	0,09	0,06	1,3
5 heures	0,18	1,41	1,23	0,86	18,4
6 heures	0,22	1,7	1,48	1,03	22,2
16 heures	0,24	4,43	4,19	2,93	62,8
23 heures	0,28	5,16	4,88	3,41	73,2
48 heures	0,36	6,3	5,94	4,15	89,1
72 heures	0,39	6,27	5,88	4,11	88,2

J'ai également étudié l'action de l'asparaginase produite par d'autres espèces de levures.

Le milieu de culture était constitué ici par du moût de bière ; la source de ferment était une émulsion de cellules de levures dans une solution de chlorure de sodium à 8 gr. p. 1.000.

Les *Saccharomyces* étudiés sont tous trois riches en asparaginase : *S. apiculatus* Reess, *S. ellipsoideus* Hansen (tableau VI), *S. Pastorianus* Hansen. Par contre, nous avons constaté que des levures appartenant à d'autres genres : *Schizosaccharomyces octosporus* Beijerinck, *Zygosaccharomyces bisporus* Anderson, *Debaryomyces Hudeo* Da Fonseca, *Sporobolomyces tenuis* Kluyver et *Nematospora Coryli* Peglion, ne renferment pas d'asparaginase. Il serait intéressant de pouvoir étendre cette observation à un plus grand nombre d'espèces.

TABLEAU VI.

Hydrolyse fermentaire de l'asparagine par le *Saccharomyces ellipsoideus* Hansen.

Age de la Levure	HCl N/ 20 consommé par 10 cc.de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine + Levure)	Essai	Chiffre corrigé		
3 jours	0,08	4,55	4,47	3,12	67
-	0,08	4,35	4,27	2,98	64
4 jours	0,1	4,92	4,82	3,37	72,3
-	0,1	5,1	5	3,5	75
5 jours	0,26	4,72	4,46	3,12	66,9
-	0,26	4,78	4,52	3,16	67,8
6 jours	0,18	4	3,82	2,67	57,3
-	0,18	3,97	3,79	2,65	56,8
10 jours	0,16	2,72	2,56	1,79	38,4
-	0,16	2,7	2,54	1,77	38,1
14 jours	0,21	1,69	1,48	1,03	22,2
-	0,21	1,72	1,51	1,05	22,6

TABLEAU VII.

Essais d'hydrolyse de l'asparagine par le thalle ou les lames de quelques Hyménomycètes.

Champignons étudiés	Partie utilisée	HCl N / 20 consommé par 10 cc.de filtrat			Poids d' NH_3 formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
		Témoins (asparagine +champignon)	Essai	Chiffre corrigé		
<i>Boletus badius</i> Fr.	entier	0,28	0,52	0,24	0,16	2,7
<i>Collybia butyracea</i> (Bull.) QuéL	entier	0,68	0,97	0,29	0,20	3,2
<i>Clitocybe cyathiformis</i> (Fr) GAIL	lames pied	0,20 0,18	0,53 0,23	0,33 0,05	0,23 0,03	3,7 0,5
<i>Lactarius blennius</i> Fr	lames	0,20	0,21	0,01	0,007	0,1

III. — L'ASPARAGINASE DANS LES CHAMPIGNONS SUPÉRIEURS.

Les essais effectués sur plus de cinquante espèces d'Hyménomycètes ne nous ont permis de déceler l'asparaginase chez aucun d'eux (tableau VII). Même si le ferment devait être rencontré chez certaines autres espèces, on peut dès à présent admettre que l'asparaginase est moins répandue que l'uréase chez les Champignons supérieurs (¹⁰).

IV. — L'ASPARAGINASE DANS LES GRAINES.

Si la répartition de l'uréase a été très longuement étudiée chez les végétaux supérieurs, il n'en est pas de même en ce qui concerne la présence de l'asparaginase (KIESEL, 1909 ; CHIBNALL, 1922-1924).

J'ai examiné à ce point de vue les graines d'une quinzaine d'espèces (douze Légumineuses, une Graminée : le maïs et deux Cucurbitacées : melon et potiron). Toutes ont fourni des résultats négatifs, qu'il s'agisse de graines au repos ou de jeunes plantules âgées de trois à cinq jours.

TABLEAU VIII.

Hydrolyse de l'asparagine par quelques bactéries.

Nom des Bactéries	HCl N / 20 consommé par 10 cc. de filtrat			Poids d'NH ₃ formée en mmgr.	Pourcentage asparagine hydrolysée
	Témoins (asparagine +bactéries)	Essai	Chiffre corrigé		
Proteus vulgaris	0,08	1,84	1,76	1,23	26,4
	0,08	1,88	1,8 "	1,26	27
Staphylo- coque doré	0,16	0,26	0,1	0,07	1,5
	0,16	0,26	0,1	0,07	1,5
Coli- bacille	0,38	3,55	3,17	2,21	47,5
	0,38	4,12	3,74	2,61	56,1
Bacillus pyocyaneus	0,06	0,79	0,73	0,51	10,9
	0,06	0,83	0,77	0,53	11,5

10. Pour la recherche et la répartition de l'uréase chez les Champignons, voir en particulier D. BACH (1929), loc. cit. et aussi P. COSTY, Uréase et urée chez les Champignons supérieurs *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1923, et *Travaux du Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharm. de Paris*, 1923, 15, 3^e partie.

V. — L'ASPARAGINASE DANS LES BACTÉRIES.

Pour la recherche de l'asparaginase chez les Bactéries, le milieu de culture utilisé était du bouillon gélosé. La source de ferment était une émulsion de bactéries dans de l'eau chlorurée sodique à 8 gr. p. 1.000.

Dans les conditions de ces expériences, on peut voir (tableau VIII) que le colibacille détermine une hydrolyse assez prononcée de l'asparagine ; le *Proteus vulgaris* Hauser et le *Bacillus pyocyaneus* Gessard paraissent moins riches en asparaginase ; le *Staphylococcus aureus* Rosenbach est nettement plus pauvre.

En résumé, les recherches effectuées ont conduit aux résultats suivants : Toutes les Périssporiacées et les Mucorinées étudiées renferment de l'asparaginase. Les divers *Saccharomyces*, et en particulier la levure de boulangerie, possèdent aussi une activité hydrolysante sur l'asparagine. Par contre, diverses espèces de levures n'appartenant pas au genre *Saccharomyces* semblent dépourvues du ferment étudié.

Il n'a pas été possible de déceler la présence d'une diastase agissant sur l'asparagine chez les Champignons supérieurs, ni dans les graines où nous l'avons recherchée.

Enfin, les quelques Bactéries examinées à ce point de vue hydrolysent très bien l'asparagine mise en leur présence.

HENRIETTE BEAUAHAIRE,

Docteur en pharmacie de l'Université de Paris.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

DOURIS (Roger). **Guide pratique pour l'examen et l'analyse du sang.** 2^e édition. Un vol. broché, grand in-8°, 550 pages avec 87 figures et 2 planches hors textes. Prix : 125 fr., Vigot frères, éditeurs, Paris, 1939. — Il y a quinze ans, M. le professeur R. Douris publiait la première édition de son *Guide pour l'analyse du sang*. Le succès qui a accueilli ce livre, joint aux progrès des techniques, l'a amené à refaire, sous le même titre, un ouvrage plus complet, soigneusement mis à jour et profondément remanié. De plus en plus, les examens microscopiques, physico-chimiques ou biologiques du sang, ainsi que son analyse chimique et toxicologique sont à juste titre en

faveur auprès des médecins, à qui ils donnent des éléments précieux pour le diagnostic ou le pronostic de nombreuses maladies.

Tout en formant un ensemble homogène, les matières traitées sont si nombreuses qu'il n'est pas possible ici de les mentionner toutes. Indiquons cependant l'ordre des neuf parties en lesquelles l'ouvrage est divisé : 1° Généralités, prélèvement du sang, sa coagulation, etc. — 2° Hématologie, formule leucocytaire, sédimentation des hématies, résistance globulaire, agglutination, groupes sanguins et leurs qualités héréditaires, recherche de la paternité. — 3° Immunité, réactions d'hémolyse (BORDET-WASSERMANN, variantes de HECHT, NOGUCHI, RONCHÈSE, ROBILLOIN, etc.). — 4° Phénomènes de floculation; réactions de MEINICKÉ, MULLER, KAHN, VERNES, etc., pour la syphilis; séro-diagnostic du cancer et de la tuberculose, domaines dans lesquels l'auteur a effectué, il y a quelques années, d'importantes recherches personnelles; ferments du sang (phosphatases); réaction d'ABDERHALDEN pour le diagnostic de la grossesse; principes de l'interférométrie. — 5° Examen physico-chimique du sang, pigments sanguins, spectroscopie, dosage de l'hémoglobine; mesure du pH + et de la réserve alcaline (méthodes de VAN SLYKE et de C.-O. GULLAUMIN); pour cette partie, qui comprend 80 pages et 24 figures, l'auteur a fait appel au concours de son fils, R.-G. DOURIS, interne en pharmacie à l'hôpital Saint-Louis et moniteur à la Faculté de Pharmacie. — 6° Chimie du sang : recherche des pigments, de l'indoxyle, résidu sec; dosages du calcium, du potassium, magnésium, chlore, phosphore, des albumines, glucides, lipides, urée, polypeptides, glutathion, ammoniacque, créatine, acide urique, constante d'AMBAUD, oxalémie; rapports divers entre certains éléments du sang et ceux de l'urine. — 7° Toxicologie du sang : recherche et dosage de l'oxyde de carbone, de l'acide cyanhydrique, de l'alcool, etc. — 8° Recherche du sang dans l'urine et autres liquides biologiques, dans les matières fécales; recherche des taches de sang et de leur origine en médecine légale. — 9° Microbiologie du sang et diagnostic des principales maladies infectieuses (examen direct, hémoculture, séro-diagnostic). — L'ouvrage se termine par une table alphabétique des matières et une table analytique très détaillées.

Notons encore son caractère essentiellement pratique et l'abondance des références bibliographiques, celles-ci permettant éventuellement au chercheur, pour les techniques un peu particulières, de compléter sa documentation en se reportant aux mémoires originaux.

Non seulement ce livre très documenté et bien présenté a sa place tout particulièrement indiquée dans les laboratoires des hôpitaux et cliniques, mais il sera également très utile au médecin, au pharmacien et aux étudiants.

R. WEITZ.

PRÉVOT (André R.). Manuel de classification et de détermination des Bactéries anaérobies. Collection des *Monographies de l'Institut Pasteur*. Un vol in-8°, 224 pages avec 1 figure. Prix : 50 fr., Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1940. — La détermination des Anaérobies est l'un des problèmes les plus ardues de la Microbiologie : la rareté des documents précis et leur dispersion s'ajoutent à des difficultés souvent très réelles de culture, aussi doit-on saluer avec le plus vif intérêt l'ouvrage de M. Prévot. Spécialisé depuis longtemps dans l'étude de ces organismes, nul n'était mieux qualifié que l'auteur pour élaborer les clefs analytiques permettant la détermination de tous les Anaérobies suffisamment connus à l'heure actuelle. Le meilleur éloge qu'on puisse en faire est que les premiers mémoires publiés par lui sur ces épineuses questions ont été adoptés par la Société des Bactériologistes américains et utilisés dans la dernière édition du *Bergey's Manual*.

Constituant, aux yeux de M. Paëvor, un embranchement autonome du règne végétal, les Schizomycètes se répartissent en sept classes, au sein desquelles les Anaérobies se rencontrent exclusivement dans trois d'entre elles : les Eubactériales, les Actinomycétales et les Spirochaétales.

S'attachant à détruire les faux genres dont on a abusé dans la systématique des Anaérobies, M. Paëvor subdivise les Eubactériales en Asporulées, avec les ordres nouveaux : Micrococcales, Bactériales et Spirillales et en Sporulées ou Bactériales, avec les trois ordres des Clostridiales, Plectridiales et Spirovibrionales.

Les Actinomycétales sont subdivisées en deux familles : les Sphérorhacées et les Actinomycétacées.

Enfin, les Spirochaétales ne comportent qu'une seule famille, les Spirochaétacées.

Après avoir donné les clefs de détermination des classes, familles et genres, l'ouvrage passe à la détermination des espèces, en réservant une place à la synonymie. La principale originalité de ces descriptions est qu'elles sont basées non seulement sur les caractères morphologiques, mais aussi sur les caractères culturels et sur les propriétés biologiques et la pathogénie. Or on sait combien sont variables les caractères morphologiques, influencés qu'ils sont par les conditions de milieu, tandis que les données culturelles fournissent toujours des résultats comparables lorsqu'elles ont été obtenues sur des milieux de composition connue et constante.

A ce titre, l'ouvrage de M. Paëvor comble une importante lacune de la littérature microbiologique et il est appelé à rendre les services les plus considérables.

L. LUTZ.

DUREL (Pierre). **Thérapeutique sulfamidée** (*Les Thérapeutiques nouvelles*. Clinique thérapeutique médicale de la Pitié). Un vol., 200 pages. Prix : 40 fr., J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1940. — Dans cette récente mise au point de l'emploi thérapeutique des sulfamides, on trouvera d'abord, exposés, en cinq courts chapitres, l'histoire de la question, la nature chimique des principaux corps utilisés, leur toxicologie, leur activité bactéricide *in vitro* et *in vivo*, les hypothèses émises concernant le mécanisme de leur action et les techniques utilisées pour contrôler l'élimination de ces médicaments.

L'auteur passe ensuite en revue les indications thérapeutiques des différentes sulfamides en apportant une importante contribution de résultats personnels aux conclusions déjà formulées par les cliniciens français ou étrangers en ce qui concerne le traitement des affections à streptocoque, à méningocoque, à pneumocoque, à gonocoque, à staphylocoque, à la colibacillose, au chancre mou et à la lymphogranulomatose.

Les incidents et accidents consécutifs à la sulfamidothérapie, le mode d'emploi et la posologie de ces médicaments font l'objet des deux derniers chapitres.

Une abondante bibliographie (plus de 400 références) termine l'ouvrage.

G. VALETTE.

SOSA (Antonio). **Recherches sur le « Betula alba » L. et le bétuloside; carbinols et cétones de la série p-méthoxyphénylbutylique**. Un vol. in-8°, 126 pages, 6 figures. *Thèse Doct. Sciences* (Paris), MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1939. — Il importe tout d'abord de préciser que le bétuloside, glucoside nouveau isolé du bouleau blanc par l'auteur, ne doit pas être confondu avec la bétuline (bétulinol) ou camphre de bouleau, qui est un alcool terpénique, ni avec le glucoside extrait par BRUEL du

Betula lenta L. sous le nom de bétuloside, mais qui est en réalité du monotropitoside.

Grâce à la méthode biochimique de BOURQUELOT, l'auteur a pu mettre en évidence dans les différents organes de la plante les glucides hydrolysables par la sucrase (saccharose) ainsi que les hétérosides dédoublables par l'émulsine (bétuloside) et suivre leurs variations au cours de la végétation. D'autre part, l'étude des poudres fermentaires a permis de déceler : amylase, saccharase, maltase et β -glucosidase. Quant au bétulinol, il n'existe que dans le liège du bouleau et il apparaît comme une substance physiologiquement inactive.

A cette étude biochimique du *Betula alba*, fait suite une étude analytique du bétuloside, de formule brute $C_{46}H_{74}O_{17}$, donnant par hydrolyse acide du *d*-glucose et du bétuligénol, ce dernier comportant une fonction alcool secondaire et une fonction phénol. Lors de l'hydrolyse fermentaire, on constate un ralentissement qui semble dû à l'inactivation de l'émulsine, à la fois par le glucose et le bétuligénol libérés. D'après l'analyse spectrale et l'analyse chimique, le bétuligénol $C_{16}H_{14}O_6$ serait un dérivé *para*-hydroxyphénylé d'un alcool saturé en C_4 , la liaison avec le glucose se faisant par la fonction alcool.

Les troisième et quatrième parties sont consacrées à la synthèse organique de carbinols, de cétones de la série *para*-méthoxyphénylbutylique, corps dérivés du bétuloside ou du bétuligénol (dérivés mono et dibenzoylés, phényluréthane, *p*-nitrobenzoate); le méthylbétuligénol a pu être identifié au *p*-méthoxyphénylbutanol; le bétuloside serait donc le *p*-hydroxyphényl-4-butanol-3- β -*d*-glycopyranoside.

En résumé, ce travail, de lecture instructive, très documenté aussi bien au point de vue de la biochimie que de la chimie organique, fait grand honneur à son auteur.

R. PARIS.

GRANGER (Robert). **Contribution à l'étude de « Juniperus Oxycedrus »** L. Thèse dipl. sup. de Pharm. (Montpellier), 108 pages, imprimerie du Progrès, Montpellier, 1939. — Déjà titulaire des diplômes de docteur en pharmacie et de docteur ès sciences M. R. GRANGER, assistant à la Faculté de Pharmacie, a tenu à acquérir le titre de pharmacien supérieur et, pour cela, s'est attaqué à la difficile étude de l'essence et du goudron d'oxycèdre, ou cadier.

Rappelons que précédemment, MM. KAUFFEISEN (1903), C. PÉPIN (1906), L. PLANCHON, GILBERT, R. HUERRE et R. MASSY, puis EVRARD (en Belgique), pour ne citer que les principaux, ont déjà approfondi et en partie élucidé le même problème. D'ailleurs, la question a évolué entre temps, car on ne prépare plus guère, de nos jours, l'huile de cade par le procédé « à la marmite », ou *per descensum*; on applique de préférence, à l'aide de fours appropriés, un procédé industriel de distillation *per ascensum*.

Après quelques lignes touchant la répartition en France des quatre espèces de *Juniperus* indigènes, et laissant à part le *J. Sabina*, que l'on ne trouve pas dans le Languedoc méditerranéen, l'auteur donne les résultats des dosages des cendres et de leurs principaux constituants dans les feuilles, les fruits, les branches et le tronc de trois espèces : *J. communis*, *J. Oxycedrus* et *J. phoenicea*; dans tous les organes, le calcium, puis le sodium prédominent; il y a relativement peu de phosphore, de potassium, de magnésium et seulement des traces de manganèse.

Un chapitre est consacré à des recherches effectuées sur les baies fraîches de *Juniperus Oxycedrus*, qui renferment 6 % de résines, des sucres (glucose

et saccharose) et 4 %/100 d'une essence de $D_{20} = 0,875$, lévogyre, paraissant constituée surtout par du pinène et du dipentène.

Comparée à celle de genévrier, l'essence de bois de cadier (rendement moyen : 5 %) montre une composition différente, les fractions douées du pouvoir rotatoire le plus prononcé étant, dans le cas du genévrier, celles qui distillent les premières, tandis que le contraire a lieu avec le bois de *J. Oxycedrus*; mais l'auteur fait très judicieusement observer que cette différence peut tenir autant à la diversité d'âge qu'à celle des espèces, les cadiers soumis à la distillation étant toujours des arbustes très âgés. Leur essence contient des carbures, l'un lévogyre et l'autre dextrogyre, deux alcools sequiterpéniques lévogyres, dont l'un est le cadinol, et des substances moins volatiles.

Quant à l'huile pyrogénée, ou huile de cade, mélange de produits de pyrogénéation et de substances préexistantes non altérées, sa composition est encore mal connue, mais il est facile de concevoir que, selon la température et la durée de la pyrogénéation, on obtiendra des mélanges différents, d'où de grandes variations dans la densité, l'acidité, le pouvoir rotatoire, etc. Par distillation fractionnée, l'auteur a obtenu des phénols (parmi lesquels le gaïacol), trois carbures : un lévogyre, un cadinène dextrogyre et le diméthyl-naphtalène inactif, avec seulement des traces de cadinol, ce dernier étant en grande partie transformé pendant la pyrogénéation. En passant, M. GRANGER note que le carbure dextrogyre ($\alpha_D = +214^\circ$) qu'il a obtenu d'une essence de *Cedrus atlantica* étudiée comparativement, n'est pas un cadinène.

Enfin, il fait la critique des essais prescrits pour l'huile de cade par le Codex de 1937; en suivant strictement ce dernier pour les caractères tirés de la densité, de la distillation fractionnée et de la déviation polarimétrique, on peut se trouver amené à écarter des produits consciencieusement préparés avec le bois d'oxycèdre. L'auteur propose donc un nouveau procédé, permettant d'apprécier la teneur en cadinènes et cadinol, dans l'huile, par leur transformation simultanée en cadalène. Une prise d'essai de 50 gr. d'huile devra toujours donner plus de 5 gr. de picrate de cadalène cristallisé (P.F. = 114°).

L'auteur a pris constamment, grâce par exemple à la distillation sous pression réduite (20 mm.) et à l'emploi d'un polarimètre de précision, des précautions pour altérer le moins possible les constituants de la plante et pour faire des mesures précises. On doit louer M. GRANGER d'apporter, dans cet excellent travail, des éléments nouveaux et importants sur une question souvent controversée.

R. Wz.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie organique.

Étude de quelques dérivés des acides α -cétoniques en série aliphatique. GODFRIN (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 321-326.

— Les semi-carbazones des acides α -cétoniques de la série aliphatique se comportent, vis-à-vis de la soude diluée, comme la semi-carbazone de l'acide pyruvique; elles ne se déshydratent pas pour donner les dioxytriazines attendues. Pour obtenir ces dernières, on doit oxyder par l'hypobromite de sodium la sulfoxytriazine correspondant à la dioxytriazine que l'on veut préparer.

R. Ca.

Chimie analytique.

Analyse de la litharge et du minium. FRANÇOIS (M.) et SÉGUIN (M^{lle} L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 97-105. — A) *Litharge* : Vérification de la solubilité dans la lessive de soude, ce qui fera apparaître, à l'état insoluble, le plomb métallique en fragments ou en poudre, les débris de sole et les oxydes autres que le plomb; précipitation du plomb de cette solution à l'état métallique par action d'une lame de zinc électrolytique pur; transformation de ce plomb métallique en azotate, puis en sulfate de plomb qui sera pesé. B) *Minium* : Essai de solubilité dans l'eau sucrée aiguisée d'acide azotique; les impuretés restent insolubles; le fer est recherché dans le résidu insoluble. L'acide azotique transforme le minium en bioxyde insoluble qui est pesé, et en azotate de plomb soluble, pesé à l'état de sulfate insoluble. R. Cr.

Sur un nouveau microdosage colorimétrique des nitrates. PESEZ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 112-117. — Transformation en milieu sulfurique concentré du nitrobenzène en métadinitrobenzène, puis condensation en milieu alcalin du dérivé dinitré avec l'acétone. Application au dosage des faibles quantités de nitrates (en particulier dans l'eau potable). R. Cr.

Étude de quelques reineckates organiques. COUPECHOUX. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 118-129. — L'auteur a préparé et étudié un certain nombre de « reineckates » nouveaux et a complété l'étude analytique de ceux obtenus précédemment (solubilité dans l'eau, dans le méthanol, dans l'éthanol à 96°) et conclut de ses recherches que si le sel de REINECKE ne peut pas être appliqué d'une façon générale à la précipitation quantitative des bases organiques, son emploi demeure avantageux dans certains cas particuliers; de plus, on peut accroître la sélectivité en utilisant des solvants ou mélanges de solvants convenablement choisis pour chaque cas. R. Cr.

Sur l'emploi de l'hydrogène sulfuré en solution acétonique. PÉRONNET (M.) et RÉMY (R. H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 170-172. R. Cr.

Le dosage titrimétrique des substances organiques par oxydation chromique. Emploi de liqueurs titrées stables; les solutions nitro-chromiques. CORDEBARD (H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 263-272. R. Cr.

Nouvelle méthode pour le dosage du bismuth, de l'iode et de la quinine dans l'iodo-bismuthate de quinine et ses préparations injectables. THOMIS (G. N.) et KOPANARIS (G. Ph.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 193-200. — Séparer la quinine au moyen d'un alcali caustique en présence de chloroforme. Peser après évaporation. Le liquide, exempt de quinine, est traité par l'acide nitrique et l'iode mis en liberté est extrait par agitation avec du chloroforme et titré avec une solution décimale d'hyposulfite de sodium; le bismuth est dosé comme Bi₂S₃ dans le liquide privé de quinine et d'iode. R. Cr.

Sur deux réactions de précipitation des composés arsenicaux organiques. PÉRONNET (M.) et RÉMY (R. H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 353-364. — 1^o L'hydrogène sulfuré, en solution acétonique, agit sur un certain nombre de composés arsenicaux organiques, en solution hydroalcoolique à 10 % d'alcool, pour donner des précipités que l'on a identifiés à des sulfures d'arsines dans le cas de la β -chlorovinylchlorarsine, de la phényldichlorarsine, et du phénylarsionate de méthyle. Ce réactif ne précipite pas avec les acides arséniques et arsoniques. 2^o Le réactif au nitrate mercurique réagit sur les composés arsenicaux envisagés en solution dans l'alcool absolu, pour donner lieu à des précipités, sauf dans le cas où ces dérivés possèdent plusieurs groupements aliphatiques ou aromatiques liés à l'arsenic en chaîne ouverte. 3^o Les réactions obtenues sont suffisamment sensibles pour pouvoir se prêter à la détection de petites quantités de substances considérées.

R. Ca.

Le microdosage de quelques phénols par la méthode volumé-colorimétrique. IONESCO-MATIU (Al.), POPESCU (Const.) et POPESCU (M^{me} Ana). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 49-58. — La plupart des phénols donnent avec le réactif phosphotungstique, en milieu alcalin, une coloration bleue, persistante et proportionnelle. Le réactif ferricyanique constitue un réactif de choix pour produire une décoloration quantitative. Sur ces principes repose la méthode de dosage applicable à un certain nombre de phénols et dérivés phénoliques (acide gallique, tanins).

R. Ca.

Sur une réaction colorée du β -naphтол: identification et dosage de très petites quantités de ce composé. GAUTIER (J. A.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 70-76. — Le β -naphтол donne naissance, par addition de nitrite de sodium en milieu acide dilué (M/20 ou moins concentré) à une belle coloration rouge stable. Cette réaction n'est pas donnée par le naphтол α ni les esters du naphтол β et peut servir à identifier et doser colorimétriquement le β -naphтол.

R. Ca.

Revue des méthodes d'identification de la cocaïne, nouvelle réaction colorée PESEZ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 200-206. — Après avoir examiné une dizaine de réactions présentées comme spécifiques de la cocaïne, l'auteur propose une méthode de nitration au bain-marie bouillant, à l'aide d'un mélange sulfo-nitrique. Après refroidissement, on ajoute de l'acétone, puis de la soude; l'acétone prend une teinte bleu céleste très intense.

R. Ca.

Identification rapide de l'acide mandélique et de ses sels. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 77, n^o 3, p. 137-147. — L'acide mandélique, ou phénylglycolique: $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CO_2H$ existe sous trois formes: gauche (provenant des amandes amères), droit (de la sambunigrine) et racémique (de la prulaurasine, ou bien de synthèse). Traité à chaud par un excès d'acide azotique, l'acide mandélique est décomposé, avec boursoufflement dû à CO_2 et odeur d'aldéhyde benzoïque. Si on ajoute ensuite un peu de lessive de soude, il apparaît une coloration jaune intense, qui augmente par l'ébullition.

Avec le nitrate d'argent, le nitrate mercurique, l'acétate de plomb en solution légèrement acétique, le sulfate de mercure ammoniacal, la solution de SO_4Cu à 1 %, l'ion mandélique peut fournir, sous le microscope, des groupements caractéristiques d'aiguilles cristallines, ou des sphéro-cristaux.

R. R.

L'ion mandélique, réactif des sels cuivriques. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 77, n° 3, p. 148-149. — Avec le mandélate d'ammonium, ou mieux, avec une solution aqueuse à 10 % d'acide mandélique, les solutions cuivriques donnent, après une demi-minute d'ébullition, un précipité cristallin, blanc verdâtre, qui apparaît, au microscope, formé de minces lamelles hexagonales, le plus souvent groupées. R. R.

Chimie végétale.

Résultats analytiques sur les variations saisonnières du suc de feuilles de laurier-cerise. LEULIER (A.) et TUARZE (L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 29, p. 544-549. — Analyse du suc de feuilles de laurier-cerise à diverses époques de l'année. Dosages de Ca, K, Na, Mg, S, N, phosphates, matières réductrices, matières organiques, cendres; détermination de la densité, du point cryoscopique, de l'extrait sec. Maximum de concentration en janvier-février, minimum en mai. R. Cr.

Étude du « *Cochlospermum tinctorium* » A. Rich. RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 29, p. 582-583. — Les rhizomes de *Cochlospermum tinctorium* A. Rich. renferment une forte quantité d'amidon (50 à 60 % du matériel sec) très facile à extraire; au microscope, cet amidon ressemble à celui du manioc. R. Cr.

Étude biochimique de Salicacées. Hydrolyse fermentaire du crésoside. RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 29, p. 584-585. — Cet hétéroside est un primevéroside de la lutéoline. R. Cr.

Étude des hétérosides d'« *Amelanchier vulgaris* » Moench, var. « *genuina* ». R. et C. RABATÉ (J.) et PLOUVIER (V.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 369-373. — Les rameaux jeunes (un an) d'*Amelanchier vulgaris* Moench var. *genuina* Rouy et Camus renferment, au début de la reprise de la végétation, du picéoside et surtout de l'amygdonitrileglucoside. La teneur en amygdonitril-glucoside diminue, alors que celle en picéoside augmente dans les rameaux de deux ans. Les écorces de quatre à six ans ne renferment plus que du picéoside. Cette variété se rapproche donc beaucoup, au point de vue de la teneur en glucosides cyanogénétiques, de l'*Amelanchier botryapium*. R. Cr.

Deux méthodes colorimétriques de dosage et nouvelles réactions de l'auteur pour l'acide nucléinique de la levure. SANCHEZ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 29, p. 529-544. — Après avoir rappelé la constitution chimique et les propriétés des acides nucléiniques, l'auteur décrit en détail les réactions de l'acide nucléinique de la levure : 1^{re} réactions du noyau pentosique (réaction morphinique et réaction à l'aniline acétique de J. SANCHEZ; réaction orcinique de BERTRAND; réaction due à la transformation du *d*-ribose en méthanal); 2^o réactions dues à l'acide orthophosphorique (par réduction de la matière organique, par réduction au moyen du magnésium métallique); 3^o réactions dues aux bases puriques (par copulation avec les diazoïques, par transformation en cyanure alcalin, par action des sels cuivreux); enfin, 4^o réactions dues aux bases pyrimidiques. Puis, l'auteur indique deux méthodes de dosage colorimétrique de l'acide nucléinique : la première avec le diazoïque de la paranitraniline, l'autre basée sur la réaction morphinique. Il termine en rappelant deux réactions colorées des acides nucléiniques d'origine animale. R. Cr.

Chimie biologique.

Recherche et dosage de la quinaérine dans le sang. LATASTE (C.), NGUYEN-VAN-LIEN et FARINAUD (E.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 29, p. 577-582. — L'acridine est libérée de son support protidique et séparée des pigments sanguins au moyen de potasse concentrée et d'un solvant approprié : benzène-alcool amylique. Evaluation colorimétrique par comparaison avec des concentrations connues de quinaérine. R. Cr.

Répartition érythroplasmatique de la quinaérine. LATASTE (C.), NGUYEN-VAN-LIEN et FARINAUD (E.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 5-13. — La rétention de la quinaérine par le sang est lente à s'établir, minime, transitoire; la quinaérine présente une affinité nette pour les érythrocytes. La richesse en quinaérine des globules rouges et du plasma est proportionnelle à la quantité de substances protidiques qu'ils contiennent. On peut penser que dans le sang elle se trouve non pas en solution simple, mais fixée sur la fraction protidique des globules et du plasma. R. Cr.

Étude de l'action de l'acide periodique sur l'acide lactique et ses produits de dégradation (aldéhyde acétique, alcool méthylique, aldéhyde formique, acide formique). FLEURY (P.) et BOISSON (M^{lle} R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 145-162. — A la température du bain-marie bouillant, l'acide lactique est rapidement oxydé en donnant du gaz carbonique et de l'aldéhyde acétique. Cette oxydation se poursuit plus loin : l'acide periodique oxyde l'aldéhyde, lentement à froid, plus rapidement au bain-marie bouillant. Il y a d'abord rupture de la liaison carbonée et formation d'acide formique et d'alcool méthylique. Ensuite, l'alcool méthylique donne l'aldéhyde formique, puis l'acide formique, celui-ci enfin donnant du gaz carbonique et de l'eau. R. Cr.

Dosage photolorimétrique des corps du type sulfanilamide ou similaires, libres ou conjugués, par la réaction de MARSHALL en lumière filtrée. SERVANTIE (L.) et DEMANGE (G.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 162-170. R. Cr.

Action de l'acide periodique sur l'acide pyruvique, l'acide acétique et l'acide propionique. FLEURY (P.) et BOISSON (M^{lle} R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 307-318. — L'acide pyruvique est oxydé quantitativement sous l'action de l'acide periodique en donnant de l'acide acétique et du gaz carbonique, plus rapidement que l'acide lactique. Ce fait, joint à la lenteur relative de l'oxydation de l'acétaldéhyde, démontre que l'acide pyruvique n'est pas un produit intermédiaire de l'oxydation de l'acide lactique par l'acide periodique. Il importe aussi de remarquer la résistance de l'acide acétique et de l'acide propionique à la rupture de leur chaîne carbonée sous l'influence de l'acide periodique. R. Cr.

Dosage colorimétrique des sels ferriques et du fer sanguin au moyen de l'acide gallique. VOLMAR (Y.) et WAGNER (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 364-369. — En présence d'acétate de sodium, les sels ferriques réagissent sur l'acide gallique en formant un complexe dont la solution présente une couleur violet améthyste stable à l'abri de la lumière solaire. La réaction colorée est applicable au dosage du fer dans le sang. R. Cr.

Urée au xanthidrol et urée à l'hypobromite. QUÉRÉ (H.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 77, n° 3, p. 149-155. — Comme on sait, le dosage de l'urée dans les liquides biologiques donne des résultats plus faibles quand on emploie la méthode au xanthidrol que lorsqu'on utilise l'hypobromite. L'auteur a comparativement étudié cent urines et cent sérums sanguins par les deux méthodes. Dans les urines, les écarts sont très variables, en moyenne de 20 % (mais il s'est trouvé sept cas où le dosage par le xanthidrol a donné des résultats supérieurs à ceux obtenus par l'hypobromite; par contre, dans dix-huit cas, l'hypobromite a donné des chiffres excédant de plus de 30 % ceux obtenus par le xanthidrol). Pour les sérums, en écartant ceux dans lesquels l'urée atteint ou excède 1 gr. par litre, la quantité trouvée à l'hypobromite est supérieure en moyenne de 0 gr. 08 à 0 gr. 10 par litre, au taux de l'urée dosée par le xanthidrol. En pratique, il est recommandé de spécifier, à côté du résultat d'un dosage, le procédé utilisé. R. R.

Pharmacologie.

Etude de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur le contenu cellulaire (équilibre cytoplasme-vacuole) de l'« Ascoidea rubescens » (Brefeld). Influence du pH et de la température. RÉGNIER (J.), GAVAUDAN (P.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1540-1542. — L'augmentation de la concentration des ions OH s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité de la cellule végétale à l'action de la cocaïne. P. B.

Action de la tropine, de la tropacocaïne et de l'eucaine sur la sensibilité d'un muscle lisse à l'adrénaline. CARBUNESCU (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 121-122. — La tropine et la tropacocaïne (benzoate de pseudotropine racémique) ne modifient pas la sensibilité de la membrane nictitante à l'adrénaline, alors que l'eucaine (triméthylbenzoylpipéridine) l'augmente nettement. P. B.

Etude de l'action qu'exerce le chlorhydrate de cocaïne sur les cellules d'« Elodea canadensis ». Mise en évidence d'une action toxique potentielle. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et BAZIN (M^{lle} S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 227-228.

Influence de l'acide combiné à la cocaïne sur l'action exercée par cet alcaloïde sur les feuilles d'« Elodea canadensis ». Quelques remarques à propos des actions toxiques potentielles. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et BAZIN (M^{lle} S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 229-231. P. B.

De l'influence de l'acide combiné au paraminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur l'action narcotique exercée par cette base sur « Gasterosteus aculeatus » (épineche). RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et SITRI (M^{lle} R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 726-727. — A quantité de base égale et à même pH : dans l'eau potable (pH 7,6), le phénylpropionate est 1,2 à 1,6 fois plus rapide dans son action que le chlorhydrate et le chlorhydrate l'est 1,1 à 1,4 fois plus que le citrate. Dans l'eau distillée (pH 6,5), le phénylpropionate est de 1,2 à 2,1 fois plus rapide dans son action que le chlorhydrate et le chlorhydrate l'est 1,4 à 2,2 fois plus que le citrate. Enfin diminution des différences d'activité des trois sels par élévation du pH. P. B.

La nature de l'acide qui satifie le par-aminobenzoyldiéthyl-ami-oéthanol influence l'action exercée par cette base anesthésique locale sur l'inhibition du muscle strié. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.) et GUÉNIN (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 728-729.

P. B.

Facteurs modifiant l'activité de quelques anesthésiques locaux. SALIS (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 61, p. 271-280. — Etude de l'influence du pH, de la stérilisation, de l'âge de la préparation, de la température d'application et de la pression osmotique des solutions sur l'activité anesthésique locale de la cocaïne et de la novocaïne.

P. B.

Propriétés anesthésiques locales de certains composés hétérocycliques. LEVY (G. A.) et NISBET (H. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 129-135. — Etude des β -aminocétones contenant des noyaux thiazol et furane par la méthode de la cornée : corps trop irritants pour pouvoir avoir une certaine valeur comme anesthésiques locaux. Etude de quatre dérivés de la pyrazoline, trois d'entre eux se sont révélés plus actifs et moins toxiques que la cocaïne et ne sont pas du tout irritants. Action anesthésique locale exercée également par les pipéridino-cétones non saturées, à partir desquelles les pyrazolines ont été préparées, mais ces cétones sont plus irritantes que la cocaïne.

P. B.

Action vasoconstrictrice de la cocaïne. CROSBY (W. H.). *Journ. Pharm. exper. Ther.*, 1939, 65, p. 150-153. — L'action vaso-constrictrice de la cocaïne sur les vaisseaux de la conjonctive et de l'oreille du lapin n'est pas due à une potentialisation de l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline. Les expériences avec interruption des voies sympathiques à différents niveaux et les expériences avec l'ergotoxine montrent que le siège d'action de la cocaïne est double, englobant une sensibilisation du muscle lisse de la paroi des vaisseaux sanguins aux décharges sympathiques toniques et une action adrénalinique sur les récepteurs sympathiques de la cellule musculaire.

P. B.

Facteurs influençant la durée de l'anesthésie locale. SINHA (H. K.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 42-53. — La durée d'action des anesthésiques locaux dépend plus de la concentration que de la quantité totale de drogue administrée. On peut produire une anesthésie prolongée plus économiquement par des injections répétées de quantités modérées qu'avec une injection unique de cette quantité.

P. B.

Action anesthésique locale de certains dérivés pyrazoliques. SINHA (H. K.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 54-59. — Les dérivés des 4,5-di-phényl-3-(β -dialkylamino ou pipéridino-éthyl)-pyrazolines présentent des propriétés anesthésiques locales marquées. L'activité anesthésique est accrue en augmentant les dimensions du groupe dialkylamine et par l'introduction des groupes alkyle ou alkoxy dans les radicaux phényle en position 1 et 5. La toxicité est augmentée à un degré moindre par l'augmentation des dimensions du groupe dialkylamine et par l'introduction des groupes alkoxy dans le radical 4-phényle. Diminution de la toxicité après introduction des groupes alkoxy dans le radical 5-phényle.

P. B.

Action de la procaine et de la cocaïne sur le muscle du squelette des Mammifères. MAC GREGOR (D. F.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 350-365. — La cocaïne et la procaine ont une action curarique

sur le muscle du squelette normal des Mammifères. Cette action n'est pas identique à celle du curare, car elle s'exerce encore sur le muscle complètement curarisé et après dégénérescence complète des nerfs moteurs. La cocaïne et la procaine ont une action beaucoup plus marquée sur le muscle partiellement curarisé que sur le muscle normal. La cocaïne et la procaine antagonisent l'action de l'acétylcholine et de la nicotine sur le muscle éterné. L'action de la cocaïne et de la procaine est en partie une réduction directe de la contractilité ou de l'excitabilité des fibres musculaires. La variation individuelle de sensibilité à la cocaïne et à la procaine mesurée par l'arrêt du cœur en injection intraveineuse lente est très grande. P. B.

Action de l'acétaldéhyde et de la cocaïne sur l'inactivation de l'adrénaline. BAYER (G.) et WENSE (T.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 114-120. — L'inactivation de l'adrénaline par l'acétaldéhyde est due à une accélération des oxydations. La cocaïne peut inhiber cette accélération des oxydations. On ne peut pas cependant admettre que la cocaïne renforce l'action de l'adrénaline en ralentissant les oxydations. La séparation marquée établie entre les substances sensibilisantes inhibant les oxydations et la cocaïne n'est cependant pas tout à fait exacte. P. B.

Sur la cause du renforcement de l'action anesthésique de la cocaïne déterminé par l'ovalbumine. ROSENKRANZ (S.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 189, p. 535-556. — L'ovalbumine par son pH, libère la base alcaloïdique soluble et renforce ainsi l'action de la cocaïne.

P. B.

Sur la détoxication de la cocaïne et de la percaïne, ainsi que de l'atropine dans l'organisme. LANGECKER (H.) et LEWIT (K.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 190, p. 492-499.

Influence de la morphine sur la contraction du muscle de sangsue par les dérivés de la choline. KAHANE (E.) et LÉVY (M^{lle} J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 309-312.

Sur le dosage biologique de faibles quantités de morphine. FICHTENBERG (D. G.) et LÉVY (M^{lle} J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 312-316.

Analyse des tissus contenant de la morphine et de l'oxydimorphine. FICHTENBERG (D. G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 316-319.

Expériences de localisation de l'origine du prurit déclenché par la morphine dans le système nerveux. KÖNINGSTEIN (H.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 1-13.

Sur l'analyse pharmacologique du réflexe de grattage de l'oreille. WINIWARTER (F.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 42-46. — Etude du réflexe de grattage de l'oreille déclenché par la morphine.

P. B.

Sur la possibilité d'employer la réaction de la queue de la souris de STRAUB HERRMANN pour le dosage quantitatif de la morphine dans les recherches médico-légales. JUUL (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 69-78.

P. B.

La morphine stimulant métabolique. BARBOUR (H. G.), PORTER (J. A.) et SEELYE (J. M.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 332-342. — Confirmation de l'action calorigène de la morphine. Le degré de stimulation n'est pas en rapport avec la présence ou l'étendue du morphinisme chronique.
P. B.

Etudes des dérivés du phénanthrène. VIII. Action sur le cœur isolé de grenouille. NELSON (E.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 424-439. — Etude de 15 dérivés du phénanthrène contenant de l'azote. Effet de blocage sur le ventricule, non modifié par l'atropine.
P. B.

Prolongation de l'action anesthésique locale des succédanés de la morphine par la morphine et l'ovalbumine. MATSCHULAN (G.) et AMSLER (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, 1938, **190**, p. 560-564.
P. B.

Études sur la morphine, la codéine et leurs dérivés. XIV. La variation avec l'âge des effets toxiques de la morphine, de la codéine et de quelques-uns de leurs dérivés. EDDY (N. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 182-201. — La dose mortelle moyenne de la morphine pour le lapin varie avec l'âge d'une manière caractéristique, augmentant jusqu'à l'âge de douze semaines et diminuant ensuite de la douzième à la vingt-quatrième semaine. La dose minimum convulsivante de la morphine chez le lapin varie de la même manière suivant l'âge. Elle coïncide presque avec la dose mortelle moyenne chez les jeunes animaux, mais tombe nettement au-dessous de ce niveau chez les animaux plus âgés. Quand on établit la courbe de la dose mortelle par rapport à l'âge pour un groupe choisi de dérivés de la morphine, dihydromorphine, codéine, dihydrocodéine, pseudocodéine, isocodéine, chlorodihydrocodéine, thébaïne, la forme de la courbe de toxicité n'est pas nécessairement la même que celle de la morphine, elle est plutôt caractéristique de chaque substance. Pas de parallélisme apparent entre les courbes de toxicité et l'action convulsivante des diverses substances. L'administration de thébaïne au lapin aux doses convulsivantes submortelles détermine souvent une paralysie flasque du train postérieur, phénomène qui ne se produit pas après administration des autres dérivés morphiniques convulsivants.
P. B.

Action de la morphine dans le ralentissement du pouls. ROBBINS (B. H.), FITZHUGH (O. G.) et BAXTER (J. N. jr.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 216-223. — L'action bradycardisante primaire de la morphine siège dans le bulbe.
P. B.

Action de certaines drogues sur les réflexes respiratoires. HENDERSON (V. E.) et RICE (H. V.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 336-349. — Etude des effets de la morphine, de l'éther et de la coramine sur les réflexes respiratoires. L'action de ces drogues ressemble aux effets produits par l'augmentation ou la diminution des concentrations du CO₂ dans l'air inspiré. Les effets respiratoires de ces drogues doivent être le résultat d'une modification de la réceptivité des cellules du centre respiratoire au CO₂.
P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		Raoul LECOQ et Ivan BERTRAND. Chocolat et déséquilibre alimentaire.	287
M. MASCRÉ, M ^{lle} G. MAILLARD et J. LOISEAU. Sur la recherche simultanée des barbituriques, du chloralose et du chloral dans l'urine et dans le sang.	281	Revue :	
Ernest CORDONNIER. Réactif au pi- crate de lithium pour la caracté- risation des composés du cyano- gène	285	R. CHARONNAT. Sur le marron d'Inde.	290
		Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	318
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés sa- vantes	324
		Tables.	331

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Sur la recherche simultanée des barbituriques, du chloralose et du chloral dans l'urine et dans le sang (**).

On sait que, depuis quelque temps, les intoxications par le chloralose se sont multipliées à la suite des restrictions apportées à la délivrance des barbituriques. M. CHÉRAMY, dans un article récent, a déjà insisté sur ce point et donné une technique simple permettant de caractériser le chloralose dans l'urine (1). Nous avons eu nous-mêmes à nous préoccuper de la question dans notre service hospitalier et nous croyons utile de donner la technique que nous employons maintenant pour rechercher simultanément dans l'urine, éventuellement dans le sang, les barbituriques, le chloralose et le chloral. Elle ne met d'ailleurs guère en œuvre que des réactions connues, parfois légèrement modifiées.

I. — CARACTÉRISATION DU CHLORALOSE.

Nous avons été amenés à modifier la réaction de Ross utilisée par CHÉRAMY (1).

Dans la technique de ce dernier, l'urine est maintenue à l'ébul-

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

(**) Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris, le 6 novembre 1940

1. Paul CHÉRAMY. Sur la recherche du chloralose dans l'urine. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1940, (9^e s.), 1, p. 233-234.

lition pendant cinq à dix minutes en présence de 5 % d'acide sulfurique. Au cours de cette ébullition, il y a dédoublement des dérivés glycuroniques du chloralose et transformation de celui-ci en chloral ; c'est finalement le chloral qui est caractérisé. D'ailleurs, le chloralose ne donne pas avec la soude et la pyridine la coloration caractéristique, même après chauffage prolongé.

Nous avons constaté que, par l'emploi de réactifs oxydants, la transformation du chloralose est beaucoup plus rapide. Nous avons eu recours au permanganate de potassium en opérant de la façon suivante : 2 cm³ de solution de chloralose sont additionnés de 11 gouttes de solution saturée de permanganate de potassium et portés une minute au bain-marie bouillant. On refroidit et on ajoute 4 cm³ de soude et 1 cm³ de pyridine. On agite. Immédiatement il apparaît dans la liqueur aqueuse une coloration verte. On porte à nouveau trois minutes au bain-marie bouillant. La pyridine apparaît colorée en rose ou en rouge, tandis que la couche aqueuse est décolorée ou légèrement brunâtre. Un excès de permanganate, colorant la pyridine, peut être une cause d'erreur : il est facile de la supprimer par addition de quelques gouttes d'eau oxygénée.

Les barbituriques ne donnent pas cette coloration de la pyridine. La substitution de l'eau oxygénée au permanganate n'est pas à recommander : la réaction est moins fidèle et moins sensible.

L'eau de chlore, l'eau de brôme, l'eau iodée ne peuvent être employées : avec ces réactifs, on constate, en l'absence de toute autre substance, la coloration de la pyridine.

D'autre part, nous avons été amenés à observer une réaction particulière du chloralose avec le réactif de DENIGÈS. Au cours d'une recherche de barbituriques, alors que la réaction de PARRI était négative, on constatait, avec le réactif de DENIGÈS, un trouble qui ne disparaissait pas mais s'accroissait par addition de Cl II. Les essais faits d'autre part mettaient en évidence le chloralose et l'enquête ultérieure confirmait le fait.

Nous avons répété l'expérience : une solution de chloralose, traitée dans les conditions que nous décrivons plus loin pour l'urine, donne, après évaporation de l'éther, un résidu qui, redissous dans l'eau, fournit avec le réactif de DENIGÈS un faible précipité microcristallin que l'acide chlorhydrique ne fait pas disparaître, mais transforme lentement en un trouble net.

II. — RECHERCHE SIMULTANÉE DU CHLORALOSE, DES BARBITURIQUES ET DU CHLORAL DANS L'URINE.

Si l'urine renferme du chloralose (dérivés glycuroniques), on observera directement :

1° Qu'elle réduit la liqueur de FEHLING, réaction donnée par les dérivés glycuroniques et aussi par le chloralose lui-même. Mais cette réaction n'est jamais immédiate et franche ; elle ne se manifeste guère qu'au cours du refroidissement et il n'y a pas de dépôt net d'oxydure de cuivre ;

2° Qu'elle donne avec le nitroprussiate de sodium d'une part et d'autre part avec le naphthol α les réactions des dérivés glycuroniques. Nous rappelons ici la technique de ces deux réactions classiques :

a) *Réaction au nitroprussiate* (MEYER et JEANNIN) :

Urine.	2 à 3 cm ³ .
Nitroprussiate à 10 % (solution récente)	X gouttes.
Lessive de soude.	1 cm ³ .

Mêler : coloration rouge disparaissant par addition d'acide acétique (2°).

b) *Réaction au naphthol α* (GOLDSMIEDT) :

Urine filtrée	2 cm ³ .
Solution aqueuse saturée de naphthol α	X gouttes.
Acide sulfurique	3 à 5 cm ³ .

On introduit l'acide sulfurique au-dessous de l'urine additionnée de naphthol α . Un anneau violacé à la surface de séparation indique la présence de dérivés glycuroniques ; en même temps, l'acide sulfurique se colore peu à peu en vert.

3° L'urine, traitée suivant la technique de CHÉRAMY ou suivant celle que nous avons donnée plus haut, colore la pyridine.

Nous avons maintenant coutume de séparer en même temps le chloralose et les barbituriques par adsorption à l'aide du charbon activé (noir NORIT). Cette fixation des barbituriques par le charbon activé, qui paraît assez méconnue, a été signalée par BRUNDAGE et GRUBER (3°).

Voici comment nous opérons :

20 à 50 cm³ d'urine sont additionnés de quelques gouttes d'un acide fort (Cl H, PO₄ H₃) et portés à l'ébullition *quelques instants seulement* pour assurer l'hydrolyse des dérivés glycuroniques sans provoquer la décomposition du chloralose, le chloral n'étant pas fixé par le charbon employé. Immédiatement, on introduit dans le liquide 2 à 3 gr. de noir NORIT. On agite et laisse en contact quelques minutes. On filtre sur un entonnoir de BÜCHNER et essore le charbon.

2. ANDRÉ MEYER et J. JEANNIN. La réaction de LEGAL appliquée à la recherche de l'acide glycuronique et de ses dérivés conjugués ; son utilisation à l'étude de l'élimination urinaire de certains médicaments. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, 13, p. 542-547.

3. J. T. BRUNDAGE et Ch. M. GRUBER. The determination of barbiturates in the blood and the urine by a new method. *Journ. of Pharmacol. and exp. Ther.*, 1937, 59, p. 379-392.

On conserve le filtrat qui pourra servir à la recherche du chloral au cas où l'intoxication serait due à celui-ci, ou au cas où le chloralose aurait été décomposé par une ébullition trop prolongée. Nous pouvons dire que nous n'avons pas eu jusqu'ici cette décomposition. Le charbon est introduit dans une fiole bouchant à l'émeri avec 50 cm³ d'éther. On agite vigoureusement pendant quelques minutes et recueille la solution étherée : celle-ci renferme le chloralose ou le barbiturique.

La liqueur est divisée en quatre parties égales. L'une est placée dans une petite capsule de porcelaine, les autres dans trois tubes à essais. On évapore à sec ces liqueurs étherées.

Sur le résidu recueilli dans la capsule, on fait la réaction de PARRI. Pour cela, les meilleurs résultats sont obtenus en ajoutant 1 goutte de la solution de nitrate de cobalt à 10 % dans l'alcool absolu au résidu dissous dans quelques gouttes d'alcool absolu. Nous étalons soigneusement avec un agitateur pour obtenir un enduit à peine humide et presque incolore. Au lieu d'ajouter la solution ammoniacale ou la solution de diméthylamine, nous exposons la capsule avec précaution aux vapeurs d'un flacon d'ammoniaque : la coloration est obtenue de façon plus sûre.

Dans l'un des tubes, on vérifie s'il y a ou non réduction de la liqueur de FEHLING. Elle est due ici non plus aux dérivés glycuroniques, mais au chloralose : elle est beaucoup plus nette que sur l'urine examinée directement ; reprendre le résidu par 1 à 2 cm³ d'eau, ajouter II à III gouttes de liqueur de FEHLING, porter à ébullition. Ne conclure qu'après refroidissement.

Dans un autre tube, on effectue la réaction à la pyridine, telle que nous l'avons décrite plus haut. Positive, elle caractérise le chloralose. (Redissoudre le résidu dans 1 ou 2 cm³ d'eau tiède.)

Dans le troisième tube enfin, on effectue la réaction de DENIGÈS.

a) On redissout le résidu dans environ 1 cm³ d'eau et ajoute I goutte de réactif de DENIGÈS. En présence de barbiturique : trouble laiteux disparaissant par I goutte de Cl H.

b) En présence de chloralose : faible précipité plus ou moins cristallin se résolvant par addition de Cl H en un trouble qui s'intensifie lentement.

On peut donc, à la suite d'une seule série d'opérations, caractériser soit le barbiturique, soit le chloralose. La réaction du chloralose avec la pyridine est sensible avec une solution de chloralose à 1/15.000 à la lumière du jour. Elle est sensible seulement à 1/5.000 si l'on opère — c'est le cas le plus fréquent — à la lumière artificielle.

Comme cause d'erreur pour la réaction à la pyridine, on ne peut retenir, comme substance adsorbée sur le charbon, que l'iodoforme.

III. — RECHERCHE DANS LE SANG.

Comme d'autres auteurs, nous avons remarqué que, dans la pratique, l'urine remise en vue de l'analyse est souvent recueillie trop peu de temps après l'absorption du toxique. On peut alors être amené à donner un résultat négatif. Aussi il sera bon, dans tous les cas, de demander une prise de sang : le toxique pourra être recherché dans ce liquide si les résultats de l'analyse de l'urine sont négatifs.

On recueillera le sang (15 à 20 cm³) sur fluorure, ce qui permettra éventuellement la détermination de la glycémie.

Pour la recherche dans le sang, nous procédons comme suit :

10 à 15 cm³ de sang sont agités directement avec 50 cm³ d'éther, qui provoque immédiatement l'hémolyse et dissout les barbituriques ou le chloralose. Il sera inutile ici de fixer ces substances sur le charbon, mais il est nécessaire de procéder à l'élimination des lipides dissous, qui gêneraient à la fois la réaction de DENIGÈS et la réaction colorée. L'éther filtré est évaporé à sec. On reprend le résidu par 10 à 15 cm³ d'éther de pétrole. On sépare l'insoluble par centrifugation. Le culot de centrifugation renfermera les hypnotiques à rechercher, que l'on caractérisera par les mêmes réactions que précédemment.

Nous pensons qu'il n'était pas inutile de décrire la méthode que nous employons systématiquement maintenant toutes les fois que nous avons à déterminer la cause d'un coma toxique : barbituriques, chloralose, chloral. L'ensemble des opérations, lorsque l'on y est entraîné, exige au maximum une demi-heure. Nous recommandons instamment de vérifier les propriétés adsorbantes de l'échantillon de charbon utilisé.

M. MASCRÉ,

M^{lle} G. MAILLARD,

J. LOISEAU.

(Travail du Laboratoire de Pharmacie de l'Hôpital Saint-Antoine.)

Réactif au picrate de lithium pour la caractérisation des composés du cyanogène.

Le professeur LÉON GUIGNARD, à l'occasion d'une expertise sur des haricots toxiques provenant de Birmanie et de Java, a fait connaître en 1906 un papier *picrosodé* permettant de détecter des traces extrêmement faibles d'acide cyanhydrique (1).

1. L. GUIGNARD. Le haricot à acide cyanhydrique (*Phaseolus lunatus*). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, 13, p. 129, 193, 337 et 401.

Mettant à profit la grande solubilité du picrate de lithium, j'ai été amené à simplifier la technique de mon regretté Maître en remplaçant le carbonate de sodium par le carbonate de lithium, ce dernier étant pris en excès pour maintenir l'alcalinité nécessaire. La formule suivante, d'une grande simplicité, permet, en quelques minutes, de préparer le réactif :

Réactif au picrate de lithium.

Carbonate de lithium	0 gr. 25
Acide picrique	0 gr. 50
Eau distillée	100 gr.

Agiter à froid jusqu'à dissolution. Filtrer.

Additionné de traces de CNH, de traces de cyanures alcalins ou alcalino-terreux et porté à l'ébullition, ce réactif prend une coloration rouge vin très accentuée pour des quantités de l'ordre du 1/10 de milligramme en CNH. Pour 5 cm³ du réactif, on obtient des colorations nettes avec une goutte d'eau de laurier-cerise officinale (1/20 de milligramme CNH), avec 10 cm³ d'eau contenant 0 gr., 01 pour 1.000 cm³ CNNa, soit 1/10 de milligramme CNNa et même avec 1/50 de milligramme CNNa. Mais la sensibilité est loin d'approcher de celle du papier, que l'on obtient de la manière suivante :

Immerger des bandes de papier filtre blanc dans le réactif, les suspendre, les laisser sécher et les découper en languettes de 4 mm. x 60 mm. ; à conserver dans des tubes bien bouchés.

En présence de CNH gazeux, ce papier passe du jaune franc au rouge *brique*. Le dispositif suivant permet, en quelques minutes, de caractériser des traces de CNH ou de cyanures alcalins ou alcalino-terreux. Munir un tube à essais bien sec (diamètre : 16 mm. ; longueur : 180 mm.) d'un bouchon de liège qui l'obture à frottement lâche. Fendre avec une lame de canif la petite base du bouchon suivant un de ses diamètres et sur une profondeur de 4 à 5 mm. Introduire dans la fente, pour qu'elle y reste pincée, l'extrémité d'une languette de papier réactif qui devra flotter dans l'axe du tube sans toucher le verre ; une carte permet facilement cette introduction. Glisser dans le fond du tube, sans mouiller la paroi : IV gouttes d'acide sulfurique au 1/10 et 10 cm³ de solution ou d'eau suspecte. Placer la languette et le bouchon, puis plonger le tube, jusqu'au niveau du liquide qu'il contient, dans un bain-marie chauffé vers 80°.

En deux à cinq minutes, en cas de présence d'acide cyanhydrique, la teinte *brique* se développe et finit par envahir toute la languette. La coloration reste parfaitement jaune dans le cas contraire.

La sensibilité est telle qu'il suffit de 0 gr., 001 de CNH par litre pour obtenir la réaction avec 10 cm³ d'eau (= 1/100 de milligramme d'acide cyanhydrique).

Dans le cas de $(\text{CN})_2\text{Hg}$, il faut faire passer CN à l'état alcalin ; pour cela, dans un petit verre à pied, ajouter à 10 cm³ d'eau suspecte, II gouttes de solution de Na_2S au 1/20, agiter, puis IV gouttes SO_4H_2 au 1/10, agiter, transvaser dans le fond d'un tube et porter au bain-marie. La réaction est nette avec 0 gr., 01 de $(\text{CN})_2\text{Hg}$ par litre. La présence de SH_2 ne gêne pas.

Il va sans dire que l'on peut facilement déceler de faibles traces d'acide cyanhydrique dans les substances où on le trouve normalement : graines cyanogénétiques, amandes de Rosacées, feuilles de laurier-cerise, etc., qu'il suffit de contuser finement pour provoquer la cyanogénèse, et de glisser, enrobées de papier de soie, dans le tube à réaction.

ERNEST CORDONNIER,

Pharmacien à Nice.

Chocolat et déséquilibre alimentaire (*).

En raison de sa saveur agréable, le chocolat est un condiment apprécié. Ajouté en proportions limitées, il relève fort opportunément la saveur des bouillies, des déjeuners, des entremets, des gâteaux. Son emploi comme aliment reste, par contre, fort discuté ; de nombreux médecins le proscrivent des régimes et considèrent les réactions consécutives à son ingestion comme une des meilleures épreuves de l'insuffisance hépatique.

Sa valeur alimentaire est elle-même controversée ; donné en nourriture exclusive à des rats blancs ou à des pigeons, il ne permet que des survies relativement courtes, ne semblant nullement en rapport avec sa composition chimique. Si l'on compare, par exemple, la composition centésimale d'un bon type de chocolat avec celle d'un extrait de malt, on est frappé (théoriquement du moins) par l'équivalence des deux aliments. Les chiffres ci-dessous en fournissent une nouvelle preuve :

	EXTRAIT DE MALT W	CHOCOLAT J
Humidité.	2,01	1,38
Cendres.	1,32	1,10
Matières azotées ou protides.	4,31	4,69
Matières grasses ou lipides	0,08	22,25
Glucides (sucres et dextrines).	92,44	65,10

Dans l'un et l'autre cas, les taux des matières minérales et des matières azotées sont manifestement faibles ; si le chocolat l'emporte

(*) Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris, le 6 novembre 1940

par sa richesse en matières grasses sur l'extrait de malt, ce dernier compense en quelque sorte cette infériorité par sa richesse en glucides.

Ces deux aliments, administrés par gavage à des pigeons adultes de 350 gr., à la dose quotidienne de 18 gr. avec addition de 2 gr. de substances de lest (constituées par 0 gr., 40 de papier filtre et 1 gr., 60 d'agar-agar), donnent des survies très différentes. Alors que, dans ces conditions, l'extrait de malt permet aux pigeons de se maintenir en assez bonne santé pendant plus de cinq mois, le chocolat n'assure que des survies de vingt à trente-cinq jours. On peut sans doute opposer la richesse indiscutée de l'extrait de malt en vitamines B à celle du chocolat qui est douteuse, mais l'addition journalière de 1 gr. de levure de bière desséchée au chocolat (avec substances de lest) n'est suivie d'aucune amélioration dans la durée de la survie et n'empêche pas l'apparition de crises polynévritiques. Ces faits ont conduit R. LECOQ et Madeleine ALLINNE à considérer le chocolat comme un *aliment de déséquilibre*; il est cependant possible de combler ses imperfections alimentaires soit par addition de lait desséché [chocolat au lait] ⁽¹⁾, soit encore, comme l'a montré Madeleine ALLINNE ⁽²⁾, par addition simultanée de matières azotées (peptone), de vitamines B (levure) et de vitamines liposolubles (huile de foie de morue). La possibilité de rétablir un équilibre alimentaire satisfaisant confirme en quelque sorte le déséquilibre, mais elle n'apporte malheureusement aucune indication sur la nature de celui-ci. Faute de mieux, on a pu mettre en cause la présence dans le chocolat d'oxalates et de bases puriques (caféine et théobromine). Nous avons pensé que l'examen anatomique des lésions nerveuses pourrait, dans ce cas, nous apporter quelque lumière.

Notre examen a porté sur les nerfs d'animaux tués au vingt-cinquième jour et ayant reçu jusque-là une alimentation uniquement composée de chocolat et d'aliments de lest (selon la formule précisée plus haut). Les préparations et colorations ont été effectuées selon les méthodes habituelles ⁽³⁾.

Les examens des préparations neurofibrillaires faites selon la technique de GROS-BIELSCHOWSKY révèlent un état fantomatique du cylindraxe. Celui-ci apparaît tuméfié et remplit fréquemment toute la cavité tubulaire. Plus sa distension est marquée, plus l'imprégnation est difficile et illusoire.

Bien des tubes nerveux, en certains segments, paraissent optiquement vides et débarrassés de leur contenu neuritique. Il ne s'agit certainement pas d'un artéfact, car on trouve, entreinélées avec

1. R. LECOQ et M. ALLINNE. *Annales Falsif. et Fraudes*, 1936, 29, p. 539.

2. M. ALLINNE. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1937.

3. I. BERTRAND et R. LECOQ. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, 45, p. 394.

ceux-ci, les altérations cylindraxiles consistant en état verruqueux et expansion latérale.

Il convient d'insister sur la prédominance de la tuméfaction du cylindraxe coïncidant avec la perte progressive de ses réactions argentophiles. Les tubes myéliniques se colorent inégalement et faiblement, mais ne présentent pas de tronçonnement.

Sur les imprégnations à l'acide osmique, la paroi tubulaire apparaît très déformée. Elle présente des plicatures, des invaginations à l'intérieur du tube et même des enclaves entièrement isolées. Néanmoins, le stade dégénératif n'est pas encore assez évolué pour que l'on puisse constater un noircissement local par réduction de l'acide osmique.

L'aspect des préparations est, comme on peut s'en rendre compte, très différent de celui qu'on observe dans les lésions de l'avitaminose B ⁽⁴⁾, mais il est tout à fait comparable à celui qui s'observe dans les déséquilibres urique et uréique ⁽⁵⁾; ajoutons que les examens pratiqués sur les sujets soumis au déséquilibre oxalique (encore inédits) montrent des altérations cylindraxiles qui ne sauraient être confondues avec les précédentes.

CONCLUSION. — L'étude anatomique des lésions des nerfs périphériques des pigeons recevant une alimentation exclusive de chocolat et de substances de lest permet de classer définitivement le chocolat parmi les aliments de déséquilibre. Les pigeons soumis à ce déséquilibre présentant des lésions très comparables à celles des déséquilibres urique et uréique et différentes de celles du déséquilibre oxalique, nous croyons en trouver la cause plutôt dans les bases puriques que dans les dérivés oxaliques du chocolat.

Raoul LECOQ et Ivan BERTRAND.

4. I. BERTRAND, A. F. LIBER et L. RANDOIN. *Archives Anatom. micr.*, 1934, 30, p. 297.

5. I. BERTRAND et R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 131, p. 722.

REVUE

Sur le marron d'Inde ⁽¹⁾.

Que de tentatives essayées pour l'appliquer aux arts et à l'économie ! Chacun s'est flatté d'être parvenu à son but. Donnons ici le précis de ces tentatives afin qu'à l'avenir on ne reproduise plus comme une nouveauté ce qui a été dit et proposé infructueusement depuis à peu près un demi-siècle.

PARMENTIER (1803) [423].

I. — HISTOIRE DES ESSAIS D'UTILISATION DU MARRON D'INDE

Chaque fois, comme dans le songe de PHARAON, que les sept vaches maigres quittent le lit du fleuve, l'attention se porte vers le marronnier d'Inde. A l'heure même où apparaît, dans toute sa misère, le bilan des récoltes, cet arbre laisse tomber ses fruits toujours abondants, toujours sains ; il est armé, en effet, pour résister à la gelée, au vent et à la pluie, les trois fléaux des fleurs à fruit. Mais les marrons d'Inde ont au moins deux disgrâces qui s'opposent à leur emploi : la séparation difficile du tégument séminal, l'amertume insupportable au goût de l'homme et de la plupart des animaux.

Le marronnier, qui croît facilement et dure longtemps, n'a été introduit qu'assez tard en Europe occidentale, puisque le troisième pied a été planté en France, en 1656, au Jardin des Plantes de Paris ; il fait, dès 1720, l'objet d'une première tentative d'utilisation ; le souvenir des famines, dont a parlé VAUBAN, est toujours vivace ; le président BON [48], de la Cour des Comptes de Montpellier, propose alors de traiter les marrons, comme les olives, avec une lessive faite de trois parties de cendres et une partie de chaux vive ; l'eau renouvelée dix jours et une cuisson les rendent enfin propres à l'alimentation du bétail. C'est de la même époque que datent la première idée d'utiliser l'huile, comme combustible, à l'abbaye flamande d'Anchin [5] et la première indication thérapeutique ⁽²⁾ ; TABLET,

1. Cette monographie du marron d'Inde a été présentée à la Société de Pharmacie de Paris, dans la séance du 6 novembre 1940.

2. A vrai dire, le traité de MATTHEOLE, où figure dès 1555 la première mention du marron d'Inde et de son emploi vétérinaire, qui justifie le nom d'*Hippocastanum*, note déjà, dans une édition de 1586, son pouvoir astringent ; c'est à Constantinople qu'apparaît alors ce marron ; il ne semble pas venir de l'Inde où l'arbre n'est connu qu'à l'état cultivé (WARR, 1889), mais plutôt des Balkans, où il croît spontanément dans les forêts de l'Epire et de la Thessalie (DRAUDE, 1897).

remarquant l'action sternutatoire de la poudre, en déduit qu'elle renferme des principes fort actifs et la préconise contre diverses maladies relevant de défauts de circulation du sang [146].

En 1738 est signalée une simplification du procédé de BON [45], remanié encore en 1751 par un auteur [4] qui suggère aussi l'emploi du principe amer comme parasiticide en horticulture ; 1752 voit recommander la poudre de marron pour les soins corporels [2] et, en 1758, MARCANDIER [104] applique ses propriétés « détersives » à l'industrie textile.

Nous ne suivrons pas les nombreux mémoires qui ont développé ces indications primitives ; les références anciennes, étrangères surtout, sont données par MURRAY [115] ; la plupart des travaux français sont résumés dans un rapport de CHEVALLIER en 1848 à la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale [26]. Parmi les auteurs cités, il faut retenir au moins les noms de deux pharmaciens : PARMENTIER et BAUMÉ.

Dans son célèbre mémoire de 1773 [120] et, avec plus de détails, dans son ouvrage de 1781 sur *Les végétaux nourrissans qui, dans les tems de disette, peuvent remplacer les alimens ordinaires*, PARMEN-TIER consacre une notice au marron d'Inde ; il rappelle les vains essais antérieurs pour en tirer une substance alimentaire ; il indique un procédé permettant d'obtenir par simple lavage un bel amidon sans saveur, qui, panifié avec des pommes de terre, fournit un pain blanc, bien levé et de bonne odeur. La confection de ce pain, à une époque déjà critique pour le ravitaillement, fut notée avec intérêt ; PARMENTIER rapporte qu'il a reçu, peu après la publication, du prince FERDINAND de Prusse, la recette d'un gâteau excellent obtenu avec de la fécule de marron d'Inde, des œufs, du beurre, de l'écorce de citron et de la levure de bière comme ferment.

Nous ne savons pas quel est le premier auteur qui a tenté d'extraire du marron une fécule alimentaire, mais l'idée est déjà exprimée dans un traité de 1755 [42] et dans l'*Encyclopédie* [36]. Quoiqu'il en soit, elle est reprise par l'abbé ROZIER en 1786 [134] qui préconise d'appliquer au marron d'Inde le procédé de traitement du manioc, dont la pulpe brute est autrement dangereuse que celle de notre marron.

PARMENTIER [122] a noté aussi les deux problèmes qui préoccupaient les naturalistes de son époque au sujet du marronnier d'Inde : les uns cherchaient à faire porter à l'arbre des fleurs doubles, afin de supprimer les fruits dont la chute incommode et blesse les passants dans les jardins publics ; les autres tentaient d'obtenir des marrons muris sans acreté, directement comestibles. M. DE FRANCHEVILLE a communiqué à l'Académie de Berlin [51] des expériences singulières où le marronnier, greffé sur lui-même jusqu'à trois fois et trans-

planté dans une terre fertile, perd son amertume, où un pêcher greffé sur un marronnier prend des fruits énormes et très amers. PARMENTIER et CABANIS [121] se sont élevés contre ces résultats fantaisistes. On n'a réussi, par la suite, qu'à faire disparaître les marrons par pétalisation des étamines ; c'est à cause de cette monstruosité que beaucoup de marronniers des jardins publics ne sont pas fructifères.

BAUMÉ, s'appliquant à son tour à utiliser les moindres ressources du sol national, a présenté à l'Institut, le 21 pluviose an V, un mémoire de 36 pages, sur le marron d'Inde [13] ; il est particulièrement riche d'observations et de détails expérimentaux et peut encore être consulté avec fruit. BAUMÉ étudie le choix, la récolte, la conservation, le décortilage des marrons, prépare une farine insipide, à l'aide de l'alcool ou à l'aide de l'eau, en sépare l'amidon et une poudre à poudrer, par dégraissage au moyen des acides et des alcalis ; il essaie en vain de les transformer en alcool ; mais il a malheureusement perdu de vue le but pratique de ses recherches : nous verrons plus loin pourquoi ses procédés trop dispendieux devaient rester confinés au laboratoire.

A la même époque critique, le Lycée des Arts, ancêtre des instituts de découvertes, propose à la Convention d'utiliser le marron d'Inde pour faire des colles et du carton [77], et surtout de le calciner pour en tirer de la potasse aussi bonne que les meilleures potasses d'Amérique [94] ; les citoyens GRENET et DÉSANDREY montraient que le marron est un des produits végétaux les plus riches en potasse, mais ils proposèrent peu après les sommités et grappes de lilas comme plus riches encore. DARCET, en 1811, confirma cette richesse curieuse en potasse : 15 gr. par kilogramme de marrons. « En vain a-t-on objecté, disent les auteurs du Lycée des Arts, que ces récoltes étaient un faible objet pour suppléer à un si grand besoin. Oui, si nous continuons de ne calculer que pour le moment présent, et si, comme la génération qui vient de disparaître du sol de la liberté, nous continuons de ne compter pour rien le bonheur de ceux qui nous suivront. » Les notes du Lycée des Arts nous révèlent qu'en 1794 le marronnier était encore rare en France.

En vérité, rien n'est resté des propositions précédentes, et la rareté de la matière première suffit à l'expliquer. PARMENTIER, en 1803, est déjà sceptique sur l'utilisation du marron. « Si on ne vient pas à bout de trouver l'emploi de ce fruit sans être contraint de le monder de son écorce, de le mettre à macérer dans l'eau pour le réduire encore à la moitié de son poids, il est bien à craindre qu'on ne dédaigne d'y avoir recours et que ce nouveau moyen d'accroître nos ressources soit illusoire..., à moins cependant que des circonstances désastreuses ne forcent de tourner les regards vers ce supplé-

ment de nourriture. Alors il faut bien tout mettre à profit, quels que soient les obstacles, pour remplacer les aliments ordinaires... C'est dans les temps d'abondance qu'il faudrait s'en occuper. L'homme aux prises avec le besoin n'est capable d'aucune recherche heureuse. N'attendons jamais à sentir le prix de ce qui nous manque, qu'il soit impossible de se le procurer. » Le *Dictionnaire des Sciences médicales* de 1819 enregistre les vains efforts pour tirer du marron la fécule, l'huile et l'alcool.

Au XIX^e siècle, les travaux sur le marron d'Inde suivent un double cours : d'une part, il est l'objet de nombreuses études de chimie végétale où s'inscrivent quelques analystes célèbres : VAUQUELIN, FRÉMY, ROCHLEDER ; l'intérêt, ici, est accru du fait qu'on a donné comme fébrifuges et succédanés du quinquina le marron, le marronnier et surtout l'esculine retirée principalement de l'écorce ; on a même poussé la comparaison jusqu'à préparer un prétendu sulfate d'esculine analogue au sulfate de quinine [24] ; mais la démonstration de cette activité fébrifuge, reprise maintes fois, n'a jamais apporté aucune conviction.

D'autre part, les essais d'utilisation alimentaire et industrielle se multiplient. Les mauvaises récoltes de 1845 et 1846 ont activé les recherches dans ce sens : une opinion exprimée en octobre 1848 vaut d'être citée ici ; elle est tirée d'un mémoire à l'Académie des Sciences de FLANDIN qui, après avoir présenté de la fécule, du pain et des biscuits préparés avec le marron d'Inde, conclut : « A mes yeux, un marron d'Inde vaut une pomme de terre ; à la porte de chaque habitant des campagnes, deux arbres en plein rapport de ce fruit qui manque rarement et qui mûrit sans culture équivalent à plusieurs ares de terrain ensemencés de pommes de terre ». On conviendra que le bon sens n'était pas la qualité dominante de l'époque.

En 1857, on entre enfin dans la réalisation industrielle du traitement du marron ; le *Moniteur officiel* du 8 juin 1857 concède pour cinq ans à M. DE CALLIAS, l'auteur d'un brevet d'extraction de la fécule, le ramassage de tous les marrons d'Inde des parcs impériaux. Des usines sont équipées dans la région parisienne, à Nanterre notamment. Un *Dictionnaire de Chimie industrielle* [42] nous montre que, dès 1862, l'exploitation était en mauvaise posture.

La prospérité nationale, à peine troublée par la guerre de 1870, a raréfié les publications sur l'emploi du marron d'Inde ; il n'est plus question, de temps en temps, que de sa valeur nutritive pour le bétail. ARTAULT [8] le fait passer en 1896 de la médecine populaire dans la thérapeutique officielle où il est resté en faveur (3).

La grande guerre de 1914-1918 a suscité à nouveau l'intérêt pour

3. Nous délaierons dans cette monographie, pour le reprendre dans un autre travail, tout ce qui a trait à l'emploi thérapeutique du marron d'Inde.

le marron d'Inde, en Allemagne particulièrement [55, 83, 98, 139]. En France, GORIS [60], qui s'en est occupé à plusieurs reprises, a donné quelques conseils pour en extraire la fécule ; on a demandé surtout au marron de fournir, par une fermentation appropriée, l'acétone et l'alcool butylique [112] ; les récoltes de marrons ne sont guère parvenues aux usines de traitement, comme la ferraille de 1940, et la substance s'est avérée plus ou moins rebelle aux fermentations [74].

Derniers échos des travaux entrepris alors, sont parus en 1925-1928, une thèse de HUITRIC [74], pharmacien de la marine française, et plusieurs notes de VADAS [152], chimiste hongrois. HUITRIC a repris le thème de l'aptitude du marron d'Inde à fourrir du pain ; VADAS s'est attaché à l'utilisation de la saponine et à la production de l'alcool.

En cet automne, le marron d'Inde est naturellement revenu à l'ordre du jour. Nous avons vu les marrons du Jardin du Luxembourg disparaître dès leur chute ; les récolteurs nous ont avoué qu'ils n'en attendaient qu'un combustible pour l'hiver. La Radio nationale et le *Journal officiel* ont publié un arrêté du 4 octobre interdisant « tous traitements industriels des marrons d'Inde les rendant impropres à l'extraction de la fécule ou à la fabrication de produits destinés à l'alimentation du bétail ». Une circulaire a prescrit le ramassage des marrons d'Inde par les enfants des écoles (*).

Nous avons nous-même été mêlé, dès le mois d'août, à cette question du marron d'Inde en vue de son utilisation comme détersif par les Services de l'Assistance publique. Nous avons à ce propos réuni une bibliographie assez importante et nous croyons d'autant plus utile d'en faire profiter nos confrères que les seules monographies récentes, de HUITRIC et de TRUELLE, quoique intéressantes, sont trop incomplètes et ne donnent pas la notion du grand nombre des travaux effectués sur le marron.

II. — COMPOSITION CHIMIQUE DU MARRON D'INDE (*).

Nous examinerons d'abord la composition chimique du marron d'Inde, pour comprendre les traitements préconisés, puis nous ferons une étude critique de l'extraction et de l'emploi des principes utiles du marron ; nous y glisserons un certain nombre d'observations expérimentales nouvelles.

4. Bonne initiative, mais la circulaire, émise en temps utile à Vichy, n'est parvenue aux écoles de la Seine que le 24 octobre, une fois le dernier marron tombé ; le séjour des marrons sur le sol humide peut-il améliorer leur qualité ?

5. On n'examinera ici que les semences d'*Aesculus Hippocastanum* ; les connaissances sur les espèces botaniques voisines, d'origine américaine ou asiatique, sont d'ailleurs assez minces.

A. — PÉRICARPE.

Le fruit du marronnier est une capsule dont le marron n'est que la graine.

Ecartons tout de suite ce qui a trait au péricarpe, au brou qui couvre le marron jusqu'à sa chute et tombe souvent avec lui. La seule substance digne de remarque est certainement l'esculétol, découvert par G. BERTRAND et M^{me} DJORITCH [46], chromogène phénolique cristallisable, non glucosidique, 0,25 % ; il noircit par la laccase et dès que le péricarpe est broyé, provoquant le passage si rapide du vert pâle au brun. On a isolé aussi l'acide capsulésquinique, probablement tanin phloroglucique [429, 432], de la pectine, une saponine [440]. La coque est riche en eau : 52,6 % ; sèche, elle peut fournir un peu d'huile (0,11 à 3,28 %) ; les cendres (1,77 % de la coque sèche) sont remarquablement riches en phosphore (5,3 à 7,5 % de P_2O_5) et surtout en potasse (76-77 % de OK_2) [460] comme l'avait déjà vu le Lycée des Arts [94].

B. — TÉGUMENT SÉMINAL.

La teneur en eau peut s'y élever jusqu'à 41,2 % ; NIEDERHAUSER [416] y compte 18,46 de cellulose, 1,19 de lipides et 1,8 de cendres pour 100 de matière sèche. AULD et FISHER [40] y trouvent des valeurs un peu plus basses, respectivement 13,15, 0,89 et 1,66 %. La teneur en phosphore des cendres s'élève à 18,9 (en P_2O_5), celle de la potasse tombe à 53,4 (en OK_2) contre 3,62 de SO_3 , 5,28 de Cl, 16,7 de OCa et 2,4 de OMg % [460]. On y trouve en outre pour 100 de matière sèche : 5,6 de protides, 2 de pentosane, 0,45 de tanin, de l'acide esculotannique [432, 406] et de l'esculine.

GORIS [58] a conclu de ses localisations microchimiques que l'acide esculotannique et l'esculine sont toujours associés dans le marronnier.

L'acide esculotannique est dédoublable en phloroglucine et acide protocatéchique. L'esculine (bicolorine, polychrome, etc.) s'hydrolyse en glucose et esculetine (*). L'esculine a suscité d'innombrables travaux, dont nous n'avons pas à nous occuper ici ; c'est surtout de l'écorce de l'arbre qu'elle est extraite (3 %) ; la moelle atteint parfois une teneur de 8 % [81, 447].

Le tégument séminal contient en outre un enzyme : l'esculinase

6. Nous n'ignorons pas que la nomenclature adoptée conduit à rejeter ce nom plus que centenaire ; la rectification a été faite ; en 1938, un ouvrage donne æsulétol, ce qui est fâcheux puisqu'elle établit une confusion avec une autre substance antérieurement et correctement dénommée.

(aesculase de SIGMUND) dédoublant, comme l'émulsine, l'esculine en esculétine et glucose.

C. — COTYLÉDONS.

L'embryon, à radicule verdâtre, logée dans une gaine du testa, est chargé d'une forte masse cotylédonaire, indivise, plus ou moins jaunâtre, qui représente environ les $\frac{4}{5}$ du marron.

La teneur en eau peut s'élever jusqu'à plus de 50 % ; elle est plus souvent voisine de 45 % pour des marrons qui viennent de tomber ; fort variable avec le temps de conservation du marron, elle tombe très vite comme celle du tégument et se stabilise vers 8-12 % dans les conditions moyennes de température et d'humidité atmosphérique.

Des dosages très nombreux ont été fournis sur la composition des cotylédons. Le célèbre ouvrage de KÖNIG [86] en rassemble une partie. Les valeurs données ici, sauf indication contraire, se rapportent à 100 parties de matière séchée à l'air libre.

Voici d'abord des moyennes tirées de 9 séries de mesures, d'après la documentation allemande de KÖNIG, antérieure à 1888 ; elles figurent dans la colonne I et correspondent au marron séché à l'air ; les colonnes II et III indiquent les résultats de NIEDERHAUSER pour le marron frais décortiqué : II, ou non : III [116].

	I	II	III
Eau	10,80	46,88	45,96
Cendres (?).	2,16	1,38	1,33
Substances azotées	7,31	4,38	4,07
Huile	5,53	3,49	3,04
Substances extractives non azotées	71,25	42,38	42,60
Cellulose	2,62	1,49	3,00

BAKER et HULTON [11] ont fourni plus récemment un ensemble d'analyses qui se résume ainsi par les valeurs extrêmes :

Eau	1,85- 3,5	°/.
Cendres	2,75- 2,9	—
Substances azotées	7,25-10,8	—
Huile.	5,0 - 7,2	—
Sucres réducteurs (en glucose).	1,6 - 9,1	—
Saccharose.	7,27-17,5	—
Amidon (selon LINTNER)	22,9 -47,8	—
Amidon par la takadiastase	15,2 -39,0	—
Pentosanes	4,75- 5,44	—
Cellulose.	2,0 - 2,6	—
Soluble dans l'eau froide.	32,56-48,4	—

Des résultats un peu antérieurs de AULD et FISHER [10] seront

7. WOLFF [160] a analysé les cendres de farine de marron : 1,96 à 2,76 % contenant 56,3 à 61,7 de potasse (OK_2), 11,46 à 11,76 de chaux, 0,4 à 0,9 de magnésie, 2 à 10,6 de chlore, 22 à 22,8 P_2O_5 , 1,2 à 1,7 SO_2 .

rapportés aussi, parce qu'ils mettent en valeur la composition de testa et de cotylédons de la même récolte, analysés parallèlement (substance séchée à 50-60°).

POURCENTAGE	COTYLÉDONS	TESTA	TOTAL
Eau	2,22	7,06	3,04
Cendres	2,86	4,66	2,66
P ₂ O ₅ pour 100 des cendres . . .	29,11	12,11	"
Protéides	12,08	5,66	10,99
Huile	6,26	0,89	5,34
Cellulose	2,13	13,15	"
Glucides	74,45	71,58	73,97

En somme, malgré leur origine très différente, les marrons analysés s'écartent assez peu d'une composition moyenne. Observe-t-on des variations systématiques dues à la nature du terrain ? Cette question a été soigneusement étudiée par des techniciens allemands se préoccupant de l'alimentation du bétail. Les analyses ont été faites sur les cotylédons et sur les testa de marrons provenant de terrains siliceux et de terrains calcaires. Pour faciliter la comparaison, nous avons recalculé la seconde série de résultats en supposant la teneur en eau des marrons identique dans les deux cas : 14,20 % (marrons séchés à l'air), la proportion des testa variant peu : 16,46 contre 17,39.

TERRAIN Analyse	SILICEUX Cotylédons	CALCAIRE Cotylédons	CALCAIRE Testa	SILICEUX Testa
Cendres	2,35	4,84	0,88	4,77
dont OCa.	0,03	0,10	0,19	0,24
dont P ₂ O ₅	1,04	0,54	0,24	0,44
Protides	8,41	6,93	2,95	3,44
N protidique	1,20	1,03	0,47	0,54
N amidé	0,14	0,07	0	0,04
Huile	6,94	6,04	0,19	0,28
Cellulose	2,30	2,15	17,80	21,22
Extractif non azoté	65,80	68,84	60,44	58,30
Saccharose	9,82	11,21	"	"
Pentosane	5,41	5,19	3,54	4,35
Tanin	0,14	0,15	0,78	0,75

Ces résultats donnés par KLING [82] confirment les analyses antérieures de HANAMANN [62]. Les écarts les plus importants, mis à part ceux qui concernent P et Ca, restent dans les limites des variations spontanées observables sur des terrains de même nature.

L'huile, dont nous verrons plus loin le caractère et le rendement très variables, contient 86 % d'oléine à côté d'un peu de glycérides linoléique, palmitique, stéarique ; elle n'est pas soufrée [141]. Une analyse récente [79 bis] fixe ainsi la proportion des divers acides : linoléique, 2,2 ; linoléique, 22,7 ; oléique, 67,2 ; stéarique, 3,6 ; palmitique, 4,4.

Voici quelques analyses de l'huile de marron d'Inde.

	[107]	MASSON (1910)	STILLESSEN (1909)	HEIDUSCHKA et ZEILREIS (1917)	HUITRIC (1928)
d_{15}^{15}	0,920	0,925	0,926	0,9258	"
n_D^{20}	"	"	1,4747	1,4746	"
Indice de saponification. 186	"	"	194,5	175,5	194
Indice d'acidité	"	"	"	11,7	"
Indice d'iode (%)	96	97,5	95,4	99	96
Indice de HENNER	"	93,3	92,9	92,8	92,3
Indice d'acides volatils solubles	"	"	1,54	1,01	1,53
Indice d'acides volatils insolubles	"	"	"	0,42	"
Indice d'acétyl.	"	"	13,5	"	13,4
Insaponifiable pour 100 .	"	"	0,53	2,5	"

L'insaponifiable est un phytostérol dont l'acétate fond à 136°3.

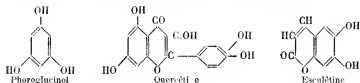
Il existe aussi, dans les cotylédons du marron, des phospholipides ; les variations du phosphore éthérosoluble font l'objet d'études de MANCEAU et collaborateurs [103] ; il y a jusqu'à 0,248 de P_2O_5 % dans la plantule du marron mûr contre 0,015 dans les cotylédons ; cette dernière teneur augmente au cours de la conservation.

STILLESSEN [141] rapproche l'huile de marron d'Inde de l'huile d'amané et de l'huile de moutarde jaune, entre les demi-siccatives et les non siccatives.

A côté du saccharose, dont la proportion est importante, mais qui n'a jamais été isolé directement [145], ont été caractérisés du glucose, du mannose [106], un mannane [144]. L'amidon est le glucide dominant, nous l'examinerons avec plus de détails dans la troisième partie. MASSON [105] note le pouvoir lévogyre de l'ensemble des sucres réducteurs, la grande hygroscopicité, la propriété des glucides insolubles dans l'alcool de réduire la liqueur de Fehling à froid.

C'est un hétéroside assez banal qui fournit la couleur jaune plus ou moins forte des cotylédons, le quercitroside, caractérisé par ROCHLEDER [130, 153]. Il existe aussi dans les feuilles du marronnier. Il est dédoublable en une molécule de rhamnose et une molécule de quercétine.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher les formules développées du phloroglucinol, de l'esculétine et de la quercétine :



8 S'élève à 108 dans un essai de LAVES [94], à 107,8 [79 bis], à 106,7 [134 bis].

Visiblement, la quercétine est constituée de deux parties ayant même origine que le phloroglucinol pour l'une, que l'esculétine pour l'autre. Le phloroglucinol, sous forme d'acide esculotannique, et l'esculétine, sous forme d'esculine, vont se rejoindre dans le tégument. Dans le cotylédon, ils ne figureront que sous cette forme complexe de quercétine ; on n'y trouvera ni acide esculotannique, ni esculine [58, 74, 81] ; un polygraphe a prétendu extraire l'esculine des cotylédons, assez facilement pour en faire un sirop fébrifuge [411] ; son procédé ne permet même pas d'extraire l'esculine, pas plus que l'esculine n'est fébrifuge. L'esculine que l'on trouve dans la poudre de marrons du commerce, préparée avec des marrons grossièrement décortiqués, provient des particules de testa non éliminées [74] et de petites quantités présentes dans la radicule [58, 417].

Les hétérosides les plus abondants des cotylédons du marron d'Inde sont des saponosides ; ce sont aussi les plus importants, car ils sont responsables à la fois des difficultés rencontrées dans l'emploi du marron d'Inde (de l'amertume surtout) et de quelques-unes de ses propriétés utiles, notamment de ses propriétés thérapeutiques.

Ils ont été sommairement reconnus par FIGUIER [46], HENRY [68] qui les prenaient pour la saponine.

FRÉMY les isola, et, tout en reconnaissant l'impureté de son produit, le trouva à peu près identique à la saponine de la saponaire. L'hydrolyse acide ou alcaline lui donna un acide très soluble dans l'alcool, l'acide esculique, $C_{52}H_{92}O_{24}$, identique à celui provenant de la saponine vraie [52].

ROCHLEDER [131], qui a conduit assez loin leur étude, les extrait des cotylédons frais par l'alcool à 85°. Le résidu alcoolique, dégraissé, est purifié par précipitation avec l'acétate neutre de plomb qui sépare plus ou moins le quercitroside ; l'acétate basique de plomb précipite alors abondamment un ensemble de substances ; par élimination du plomb et concentration dans l'alcool on obtient un produit d'apparence cristalline que ROCHLEDER appelle l'*argyræscine* à cause de son éclat argentin. L'*argyræscine* est soluble dans l'eau, mais sa solution (pseudo-solution) l'abandonne à l'état de masse gommeuse. La partie la plus soluble dans l'alcool est un produit voisin, qui est purifié d'abord à l'aide de l'alcool, ensuite par précipitation sous forme de sel de baryum et libération par l'acide acétique. C'est une poudre amorphe, blanche, dénommée *aphrodæscine* à cause de ses propriétés aphrogènes (*aphros* : mousse).

Selon ROCHLEDER, FRÉMY aurait obtenu l'*aphrodæscine* et non la vraie saponine.

Les constitutions et les dédoublements indiqués par ROCHLEDER

ont aujourd'hui perdu beaucoup de leur intérêt, car il est évident que les méthodes d'extraction au plomb ne permettent pas d'obtenir avec des substances complexes et colloïdales comme les saponosides, des espèces chimiques pures. Cependant, ROCHLEDER a noté des faits intéressants.

L'aphrodæscine, chauffée avec des alcalis, se décompose en acide butyrique et acide æscinique ; pareillement l'argyræscine donne de l'acide propionique et de l'acide æscinique (*). L'acide æscinique existerait aussi en petite quantité dans les cotylédons ; ROCHLEDER l'isole en dissolvant dans beaucoup d'eau l'extrait alcoolique dégraissé et provoquant une fermentation par la levure de bière ; il est séparé par l'intermédiaire du sel de potassium, peu soluble et gélatineux. L'auteur autrichien lui accorde une formule simple $C_{24}H_{40}O_{12}$; ce n'est pourtant pas encore l'aglucone, car il perdrait successivement deux molécules de sucre pour donner la télæscine et l'æscigénine.

ROCHLEDER a donc vu le clivage successif en acides gras et plusieurs molécules de sucres, l'un de ces clivages pouvant être effectué par la levure de bière.

Beaucoup d'autres auteurs, à la suite de ROCHLEDER, ont étudié les saponines du marron d'Inde. Après v. PAYR [124], v. SCHULZ [138], WEIL [157], BLAU [47], MASSON, en 1910, puis 1918 [105, 106] a repris le fractionnement par les sels de plomb et séparé deux substances : les acides esculique et esculinique ; le premier ne représente plus l'acide esculique de FRÉMY ; le second se sépare grâce à la solubilité plus grande de son sel de plomb dans l'alcool. L'acide esculique, insoluble dans l'eau, y serait maintenu en émulsion par l'acide esculinique. L'acide esculique fournit à l'hydrolyse 28 % de sucre réducteur et un précipité amorphe jaune pâle, l'acide esculigénique. MASSON a insisté sur le caractère acide de ces substances et créé à leur propos le terme de saponoides pour désigner les saponines acides colorées ; il n'est pas prouvé que la couleur soit propriété de la substance et le terme nouveau est prématuré faute de connaître les véritables relations des saponines entre elles.

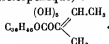
Les travaux récents de BOSSHARD [20], WINTERSTEIN [158, 159] et de VAN DER HAAR [63, 64] ont montré qu'il est incomparablement plus difficile que ne le croyaient les auteurs précédents d'obtenir des saponines pures. Il faut opérer sur la poudre de marrons préalablement dégraissée, extraire par l'alcool méthylique et soumettre l'extrait en solution hydro-alcoolique à des dialyses prolongées et répétées pour éliminer le saccharose et les sels.

9. Dans les saponines des semences d'une espèce voisine, *Aesculus Pavia*, BATCHELOR (*Am. Journ. Pharm.*, 1873, 45, p. 145) a caractérisé, comme acide volatil, l'acide valérianique.

Le mélange des saponines partiellement solubles dans l'eau est désigné par VAN DER HAAR sous le nom d'æscine ; selon WINTERSTEIN et BLAU, les marrons frais en renfermeraient jusqu'à 14,9 % ; la teneur est le plus souvent inférieure ; VADAS [150] indique 7,65 % dans des marrons à 34 % d'eau, LAVES 7 % et WEIL 10 %.

L'æscine est amorphe ; son hydrolyse difficile donne pour 100 parties : 46,2 de sapogénine, 23 de *d*-glucose, 4,8 de pentose, 4,2 de méthylpentose, 2,24 de *d*-galactose, 10 d'acide *d*-glycuronique et 3,4 d'acide acétique [63] ; ceci traduit certainement la superposition de plusieurs hétérosides.

Une seule sapogénine a été identifiée jusqu'ici, l'æscigénine, cristallisable dans l'alcool, à réaction de LIEBERMANN positive, F. 310° ; $[\alpha]_D^{15} = +35.28$ (dans l'acide acétique). Tandis que VAN DER HAAR lui attribue la formule $C_{21}H_{33}O(OH)_3$, WINTERSTEIN adopte $C_{25}H_{38}O_7$ et en fait un ester tiglique ou méthoxybutyrique d'un alcool pentacyclique (probablement triterpénique) :



Par cette structure, les saponines du marron d'Inde se rattachent aux quelques sapogénines dont la structure commence de se dégager : oléanol, hédéragénine, glycyrrhétine. Elles ont en commun avec la plupart des saponines le pouvoir aphrogène, le pouvoir hémolytique, l'action sternutatoire, l'amertume et des actions pharmacodynamiques variées.

Les saponines du marron d'Inde se répartissent dans tout le parenchyme cotylédonaire, à l'exclusion des faisceaux libéro-ligneux [27] ; elles diminuent au cours de la germination [28].

On n'a pas, jusqu'ici, caractérisé de vitamine dans les cotylédons du marron d'Inde. Trois diastases y ont été mises en évidence : la laccase [15], l'esculinase [140] et l'amylase [11] ; l'invertase n'y figure point [11].

DONNÉES GÉNÉRALES.

Nous terminerons cette revue de la composition chimique du marron d'Inde par quelques données utiles pour son utilisation technique.

La récolte d'un marronnier est estimée à 15-20 boisseaux [70], 1 à 2 hectolitres [148], au minimum 40 K^{os} [139].

Le litre de marrons frais pèse environ 700 gr. et le litre de marrons secs 570 ± 50 gr.

La partie à peu près inutilisable du marron, c'est-à-dire la proportion de périsperme, est indiquée comme peu variable ; HUITRIC

rapproche sa valeur 15,65 % de celle de BAUMÉ 15,33 et KLING a observé 16,46 et 17,39 ; c'est l'ordre de grandeur que l'on peut adopter ; ni la constance de la valeur, ni les décimales n'ont de signification. Nous avons observé la règle biométrique suivante sur laquelle nous reviendrons dans un autre recueil : si on établit le rapport testa : marron total pour un nombre suffisant de marrons de même poids et pour des poids successivement croissants, on voit ce rapport prendre une valeur minimum pour les marrons dont le poids est voisin du poids moyen du lot. Autrement dit, par rapport aux marrons moyens, les gros et les petits marrons montrent, dans une statistique assez large, une proportion de téguments plus forte.

III. — ÉTUDE CRITIQUE EXPÉRIMENTALE DE L'EXTRACTION DES PRINCIPES UTILES DU MARRON.

A. — HUILE.

Le marron d'Inde contient trop peu d'huile pour la céder par expression directe ; il faut utiliser des solvants pour l'extraire.

Les rendements indiqués par les 27 auteurs qui mentionnent l'huile de marrons d'Inde sont toujours faibles, mais très variables. Il y a d'abord des rendements minuscules : 0,1 %, MÜLLER [114], GENEVOIX [56, 57] et JACQUELIN [76], et des rendements très bas : 1-1,5, extraction par l'eau acide à l'ébullition, FONTENELLE [50] ; 1,5 à 3 % de marrons secs, extraction par le benzène, STILLESSEN [141]. Les valeurs moyennes sont assez nombreuses : 3,21 [85], 3,23 [65], 3,46 [142], 3,49 [116] pour des marrons séchés à l'air ; des valeurs du même ordre sont données aussi par d'autres auteurs, mais pour des marrons frais : 2,75 à 3,5 [59] ; 2,5 [139] ; 3,47 [82] ; 3,92 [150] ; il convient de les élever d'au moins 50 % pour les comparer aux précédentes ; enfin les valeurs les plus fortes sont les plus fréquentes : 5,27 à 7,07 sur cinq essais [62] ; 6 [111, 91] ; 6,12 [152] ; 6,26 [10] ; 6,42 à 6,45 [118] ; 6,5 [96] ; 6,6 [61] ; 6,94 [82] ; 7,3 [134 bis] ; 7,5 [25] ; 7,66 [98] ; 7,75 [73] (1°).

Deux auteurs [118] ont suggéré que ces écarts pouvaient être en rapport avec l'origine botanique ; tandis que des maronniers à fleurs blanches donnaient 6,42 et 6,45 d'huile pour 100 de farine de marrons secs, une variété à fleurs rouges fournissait 2,82 % dans les mêmes conditions. Nous ne croyons pas que cette observation puisse être généralisée, car ayant extrait l'huile de marrons d'ori-

10. Le marron de l'*Aesculus Hippocastanum* n'atteint donc jamais, de très loin, la teneur en huile réalisée dans une espèce voisine, *Aesculus chinensis*, le maronnier à huile de l'Indochine, qui en contient 31,8 %, d'après CLOR (G.), *Chimie et Industrie*, 1922, 8, p. 122.

gines très variées, nous avons trouvé des teneurs assez voisines, supérieures à 7 % ; nous avons eu connaissance d'une extraction semi-industrielle qui a fourni 6,4 et 6,5 % du marron sec.

Ce qui a frappé plusieurs chercheurs [7, 59], c'est que les marrons frais, traités par les solvants des corps gras, ne leur cèdent aucun résidu pondérable. MÜLLER, GENEVOIX, qui n'ont obtenu avec l'éther que des rendements infimes, ont dû opérer sur des marrons frais. Les anciens auteurs sont parvenus à extraire l'huile pour l'usage thérapeutique en faisant bouillir les marrons frais avec de l'acide sulfurique dilué [57, 50]. Par contre, dès que la pulpe est bien sèche, elle cède si facilement son huile qu'elle marque d'une tache grasseuse le papier qui la porte.

D'autre part, l'huile n'est pas décelable dans la graine par les réactifs microchimiques des corps gras (orcanette, soudan, etc.).

Interprétant ces observations, ARTAULT [7] a supposé que l'huile n'est pas préformée dans le marron, mais résulte d'une fermentation ou d'une action microbienne s'exerçant aux dépens de la matière amylacée.

GORIS et CRÉTÉ [59] ont critiqué cette hypothèse et montré, par une série d'expériences, que l'huile préexiste dans le marron frais et qu'elle y est retenue énergiquement par la saponine, sinon sous forme d'une combinaison chimique, au moins sous forme d'émulsion dans le suc cellulaire.

Le marron d'Inde, en somme, a une teneur en huile bien trop faible pour être exploité comme graine oléagineuse ; il peut cependant, dans une grande disette de corps gras, fournir, comme sous-produit, un peu d'huile.

Nous avons alors cherché à préciser les conditions d'extraction de cette huile ; nous nous sommes demandé si ce phénomène de rétention lipidique n'était pas comparable à celui présenté par le sérum sanguin normal, ne cédant que 2 ou 3 centièmes de son cholestérol à l'éther, dans lequel ce composé est pourtant très soluble ; ayant étudié, il y a quelques années, cette extraction du cholestérol sérique, nous n'avons eu qu'à reproduire nos expériences pour constater la similitude parfaite des deux phénomènes.

Les saponines interviennent peut-être dans la fixation — nous préciserons ce point dans une note ultérieure, — mais ce sont, avant tout, les protides du marron frais qui retiennent l'huile. Tout ce qui dénature ces protides libère plus ou moins l'huile ; l'alcool à 80° extrait plus d'huile que l'éther ; on peut élever notablement l'extractibilité par l'éther de pétrole en traitant le marron par une solution aqueuse d'acide trichloracétique ou une solution concentrée d'un sel hydrotrope, tel que le salicylate de sodium.

Si l'on traite de la pulpe de marrons frais par de la pepsine, de

la pancréatine, de la diastase officinales, aucune digestion ne se manifeste dans les conditions optima de température et de pH ; la pulpe est-elle au préalable cuite quinze minutes, la digestion a lieu, libère progressivement de l'huile quand on emploie de la pepsine ou de la pancréatine ; il n'y a pas d'huile libérée avec l'amylase ni en l'absence de ferment.

Nous sommes évidemment loin des conditions de travail industriel, mais ces expériences de laboratoire mènent au moins à une conclusion ; c'est qu'une décoction prolongée des marrons d'Inde doit libérer leur huile ; l'expérience a confirmé les prévisions ; on obtient l'huile des marrons par simple traitement à l'eau bouillante, mais à condition de prolonger la digestion pendant vingt-quatre heures au moins, ceci prouve bien qu'il ne s'agit pas seulement d'une simple destruction d'état colloïdal, mais d'une véritable hydrolyse des protides. L'acide sulfurique de l'ancien procédé de débouillage n'est donc pas indispensable. L'emploi de l'eau chaude seule, éventuellement sous pression de vapeur, a l'avantage de permettre l'emploi ultérieur du marron comme matière alimentaire ou fermentescible.

En résumé, l'extraction de l'huile de marron d'Inde ne peut avoir d'intérêt que dans une extrême pénurie d'huile et encore à condition que l'huile ne soit qu'un sous-produit. Cette extraction peut être envisagée de deux façons : ou bien l'on dispose d'un appareillage et de solvants convenables, on travaillera sur le marron sec et l'on obtiendra des rendements de l'ordre de 7 % ou bien, dépourvu d'appareillage et de solvants, on dispose au moins de combustible abondant, on pourra recourir à la digestion prolongée avec un rendement moindre.

Il n'est pas nécessaire de dessécher complètement le marron pour en extraire toute l'huile à froid par un solvant ; le rendement en huile augmente progressivement lorsqu'on opère sur des marrons de plus en plus secs ; il atteint à peu près sa valeur maximum, dès que la graine est amenée à son hydratation d'équilibre dans l'air sec : 8 à 12 % d'eau.

L'aspect de l'huile de marron d'Inde varie suivant l'origine et les conditions d'extraction : jaune foncé et âcre, dit MOUCHON, qui croyait être le premier à révéler l'existence de cette huile ; brun verdâtre, à saveur amère et odeur de marron d'Inde, d'après JULIA FONTENELLE ; à odeur de navette et amère pour FRITSCH [53] ; colorée en vert, selon MASSON, si l'on a opéré à l'abri de l'air et de la lumière, mais se colorant rapidement en jaune pendant les manipulations. Nous avons obtenu une huile d'un jaune franc, sans saveur marquée, comestible, en partant de marrons bien conservés, extraits par un solvant inerte ; cette huile a présenté souvent une odeur très nette de beurre de cacao, plus sensible encore à chaud ; d'autres

marrons, traités de la même façon, n'ont pas fourni cette odeur, que nous ne pouvons à l'heure actuelle rattacher à une variété de marronnier. L'huile obtenue par digestion du marron à basse température, ou par l'ébullition, est très pâle et insipide ; nous avons eu entre les mains des huiles retirées industriellement de marrons stabilisés ; elles étaient brun ou vert, plus ou moins foncé, même en l'absence de cuivre dans les appareils d'extraction ; ces dernières étaient légèrement amères, à odeur de marron.

Quelques recherches ont été entreprises pour décider si l'huile de marron d'Inde présente un intérêt comme source de vitamines liposolubles ; nous n'en pouvons donner que les premiers résultats. Une huile préparée à froid, à l'abri de l'air, a donné à M. Ch. LORMAND, directeur du Laboratoire national de contrôle des médicaments, par le titrage spectrophotométrique du Codex 1937, une teneur en vitamine A et carotène de 480 unités internationales par gramme, valeur qui n'est pas éloignée du minimum exigé pour l'huile de foie de morue, mais qui reste bien modeste vis-à-vis des teneurs atteintes par certaines huiles de poissons. Une autre huile de marrons préparée à chaud, contenait un pigment caroténoïde, sans vitamine A ou E. C'est un caroténoïde et non le quercitroside qui donne à l'huile sa couleur jaune.

L'huile de marron d'Inde s'hydrogène facilement à froid avec le nickel de RANEY comme catalyseur et se transforme en une graisse presque incolore, concrète à 40°.

B. — FÉCULE ET FARINE.

Le problème de l'utilisation alimentaire du marron d'Inde exige, avant tout, l'élimination facile des principes amers : quercitroside, saponosides. Les auteurs, à la suite de BAUMÉ, appellent ici farine la poudre de cotylédons, débarrassée des saponines et privée des produits solubles entraînés en même temps : la féculé est la partie strictement glucidique de la farine ; le reste est constitué surtout par de la cellulose et un résidu plus ou moins fort de protides et de lipides. Tout procédé d'amélioration de la poudre brute doit être jugé : 1° sur la facilité et l'achèvement de l'extraction des saponines ; 2° sur la modicité de l'entraînement des principes solubles nutritifs ; il n'y a presque pas de données sur ce dernier point ; la perte du saccharose, du glucose, du mannose est presque inévitable.

Deux groupes de méthodes peuvent être envisagés suivant qu'on utilisera ou non des solvants.

On a dit que la dessiccation fait disparaître la saponine et DAGUILLON a même écrit qu'elle enlève au marron son amertume [33] ; nous n'avons jamais observé d'atténuation sérieuse de

l'amertume, même quand le séchage s'accompagne d'une fermentation, qui est essentiellement une protéolyse ; les expériences de CORNEVIN [29] sont fort concluantes sur ce point ; il a étudié la toxicité de la pulpe, fraîche ou desséchée, sur le canard, animal très sensible à l'action des saponines du marron ; il faut aller jusqu'à la torréfaction à 130° pour voir la toxicité du marron réduite au tiers.

RASPAIL a suggéré [127] de provoquer le sùrissement de la pulpe, la fermentation des protides, pour libérer la fécule, mais ce procédé, abandonné dans les amidonneries, ne paraît avoir été retenu que par VON WAGNER [156 bis].

La plupart des méthodes préconisées font appel à un dissolvant : eau alcaline, eau acidulée, eau pure, solvant organique.

Emploi de l'eau alcaline. — En principe, l'eau alcaline est la plus adéquate à l'extraction des saponines acides, dont une partie doit être solubilisée par salification ; on achève l'épuisement par de l'eau ordinaire.

Le procédé de BON [18] est l'ancêtre du groupe ; l'eau y est alcalinisée par la potasse. Les procédés qui en dérivent ont été donnés le plus souvent pour préparer la fécule.

POTTIER, pharmacien à la Ferrière-sur-Risle [125], proposa le carbonate de potassium, et FLANDIN [48], le carbonate de sodium, à raison de 1 à 2 K^{os} pour 100 K^{os} de pulpe. HEDENUS [66] recommanda une solution de soude et STOLLAR [143] une solution de sulfure de sodium, toutes deux à raison de 1 %.

Nous résumerons la technique adoptée plus récemment par HUITRIC [74] qui utilise la soude ou le carbonate de sodium et que son auteur préconise pour l'exploitation rurale. Les marrons sont abandonnés à la dessiccation pendant deux mois, temps nécessaire pour que le cotylédon se sépare à peu près du tégument ; ce délai peut être réduit à quelques jours par broyage grossier et séjour dans un local chaud (sole de boulanger) ; on pulvérise à l'aide d'un hache-pommes ou d'un broyeur d'ajoncs ; la pulpe est délayée avec dix fois son poids d'eau, dans un récipient non métallique, et additionnée de 3 K^{os} de carbonate de soude cristallisé du commerce pour 100 K^{os} de marrons secs ; 2 litres de lessive des savonniers peuvent être employés à la place du carbonate de sodium, à condition de la diluer fortement avant l'addition (1/20 ou 1/50) ; sinon, elle produirait une gélification de la fécule, gênante pour la récolte. Après vingt-quatre heures de macération, avec agitation, les testa surnagent et leur séparation est d'autant plus parfaite que la dessiccation a été plus poussée. On les sépare et décante l'eau alcaline par siphonage ; on la remplace par le même volume d'eau ; quatre rinçages semblables par jour, deux jours de suite, permettent de réaliser, sans surveillance spéciale, l'élimination des substances amères. La

disparition de la teinte jaune que prend l'eau alcaline permet de suivre le progrès du traitement ; c'est ce qui a décidé HUITRIC à travailler en milieu alcalin. Nous ferons remarquer que beaucoup d'auteurs croient que les saponines du marron sont colorées ; la teinte jaune correspond au quercitroside, anier aussi, mais dont la saveur est négligeable vis-à-vis de celle des saponosides.

Pour obtenir finalement la fécule, la masse est mise en suspension et filtrée sur une fine mousseline ; les grains d'amidon, plus ténus, traversent le filtre et sont séparés des fibres cellulosiques et des débris de testa. Décantation, dessiccation et blutage terminent le travail et c'est bien le point le plus délicat pour une exploitation rurale. La quantité et la qualité de la fécule dépendent du degré de division de la pulpe et du soin apporté à la filtration et à la décantation terminales. Un manœuvre peut atteindre un rendement de 10 % des marrons frais. Le tourteau résiduel, beaucoup plus abondant, peut servir à l'alimentation du bétail. Dans les conditions actuelles, l'emploi d'alcalins est la contre-indication la plus décisive du procédé.

Emploi de l'eau acide. — Le procédé de VERGNAUD-ROMAGNESI [155, 14] se ramène à placer les marrons d'Inde râpés, non décortiqués, sur un tamis très serré, à la partie supérieure de cuves contenant de l'eau aiguisée d'acide sulfurique ; l'amidon tombe à la partie inférieure ; on le sépare et le lave à l'eau ; le marc après lavage est insipide aussi et utilisable. Il faut employer au moins 1 partie d'acide sulfurique pour 400 d'eau ; on recueille plus d'amidon avec les acides qu'avec les alcalins.

RASPAIL recommande un procédé analogue [127] et le procédé DE CALLIAS [22, 148] est une mise au point industrielle des essais de VERGNAUD-ROMAGNESI. Les marrons sont pulpés avec leur testa, soumis à un nouveau broyage pour déchirer complètement les cellules et augmenter le rendement, puis ils sont tamisés comme s'il s'agissait d'extraire de la fécule de pomme de terre, mais les tamis doivent être plus fins. On relève l'amidon, le délaie dans l'eau pure et accélère la précipitation avec un peu d'alun ou d'acide sulfurique (20 ou 40 gr. pour 100 K^{ss} d'amidon dans 400 litres d'eau). L'amidon obtenu est de première qualité.

C'est encore un traitement par l'acide chlorhydrique relativement concentré, après une fermentation en tas, que recommandent NICOLLE et DESCHAMPS [75]. Le brevet de REMINGTON et CROSS [32] propose une séparation de la fécule en présence d'acide sulfurique. Enfin, l'étude comparée des divers procédés qu'a faite GORIS en 1917 [60] donne la préférence à l'acide chlorhydrique à 1 p. 1.000.

En milieu acide, les saponines forment une suspension colloïdale relativement stable et la disparition de l'amertume a lieu comme

avec une solution vraie. L'emploi d'autres acides pour le déplacement des saponosides n'a montré aucune supériorité. Mais la remarque faite pour les alcalis vaut aussi pour les acides et THIBIERGE l'a faite en 1857 : l'intervention des acides est tout aussi peu utile que celle des alcalis.

Emploi de l'eau pure. — Ce groupe de procédés remonte à ELLIS [45] et à LASTEYRIE [89] qui plongeaient, dans un cours d'eau, les marrons broyés et serrés dans un tonneau fissuré ; ce n'était qu'un lavage superficiel.

PARMENTIER [120] a montré le premier qu'on pouvait obtenir une fécule comestible avec l'eau seule. Les marrons décortiqués sont râpés et mis en pâte avec un peu d'eau ; cette pâte, exprimée dans un sac de toile, laisse échapper un « suc visqueux, épais, blanc jaunâtre et d'une amertume insupportable ». Le marc délayé est passé à travers un tamis de crin très serré ; la partie fibreuse, demeurée sur le tamis, conserve opiniâtrement son amertume, tandis que la fécule, séparée par décantation, est blanche, inodore et insipide.

BAUMÉ a critiqué ce procédé, plus économique pourtant que le sien ; il a soutenu que l'extrême division des marrons est indispensable, qu'il fallait broyer au mortier de marbre, puis à l'aide d'un rouleau de bois sur une pierre, délayer avec 100 parties d'eau et faire 8 ou 10 lavages semblables en deux ou trois jours. Il a obtenu ainsi une farine (amidon et parenchyme) permettant de faire du pain. « Pour se procurer l'amidon, il faut le séparer à mesure qu'il se présente pendant les deux ou trois premiers lavages parce qu'alors il est plus pesant que le parenchyme... on ramasse ce qu'on peut chaque fois avec une cuiller. »

Le lavage à l'eau selon PARMENTIER a été mis en pratique par SALESSE (1845), COUVERCHEL (1846), SILVESTRE (1848), CALMUS (1850), étudié surtout par THIBIERGE et REMILLY, dont les amidons et farines de marrons ont été primés en 1856. Il semble, d'après FRITSCH [53 bis], que des essais industriels très éphémères de féculerie de marrons ont eu lieu vers 1850. Un brevet de 1903 [93] revient à l'emploi de l'eau pure : 2 parties d'eau pour 1 de marron, pendant trois heures sous pression de trois atmosphères ; WISCHN, en 1923, recommande l'eau à 50° en présence d'un peu de carbonate de sodium.

Nous avons comparé dans des conditions semblables l'extraction des saponosides du marron par l'eau neutre, alcaline ou acide en utilisant des solutions équimoléculaires M/50 de chlorure de sodium, de soude, d'acide chlorhydrique à raison de 25 cm³ pour 5 gr. de poudre totale ou dégraissée. Le dégraissage ne facilite pas l'extraction ; c'est la solution acide qui enlève le moins de principes solubles et notamment de principes azotés ; c'est cependant elle qui emporte

le plus de saponine d'après la mesure de l'index mousse ; mais si on évalue l'amertume de la farine restante, on reconnaît que c'est avec la solution alcaline qu'on parvient le plus vite au but ; toutefois, l'écart entre les trois séries d'expériences n'est pas suffisant pour faire renoncer, en pratique, à l'emploi de l'eau seule.

Emploi d'un solvant organique. — BAUMÉ employait l'alcool dans l'un de ses procédés : six « infusions » de vingt-quatre heures avec de l'alcool à 75°, à raison de 10 litres au total par kilogramme de marrons finement broyés, pour obtenir 42 % de farine blanche non amère. Une telle proportion d'alcool dispensait de poursuivre des essais industriels.

Pourtant c'est à cette méthode que se rattachent trois brevets et notamment le dernier publié. L'alcool présente, en effet, l'avantage de dissoudre au minimum les glucides et les protides de la farine et de permettre une utilisation facile des saponines. Plusieurs auteurs, GORIS, HUITRIC, par exemple, font à l'alcool le grief de ne pas enlever totalement l'amertume du marron, mais cet argument ne porte point si l'on renonce à l'utilisation de la farine dans l'alimentation humaine.

FLÜGGE (1903) traite les marrons, légèrement torréfiés pour faciliter leur décortication, par de l'alcool jusqu'à disparition de l'amertume. GIESSLER (1905) dissout les saponines par une solution aqueuse d'acétone à 20-30 %. SERGER (1916) emploie l'alcool à 50/100, conjugué avec un traitement préalable à la potasse [439, cf. 73]. Enfin, VADAS (1925-1927) a constaté que les conditions optima pour l'extraction du principe amer étaient l'alcool à 70/100 et la température de 55° ; le traitement se fait à l'autoclave et fournit d'une part une solution de saponine, de l'autre une farine propre à divers emplois.

Rendement en fécule et caractéristiques. — Les dosages indiquent des teneurs élevées en fécule, jusqu'à 47,8 % du marron sec ; il est vrai que l'essai à la diastase donne des chiffres notablement inférieurs [41] ; HUITRIC a obtenu 42 et 49 %, soit environ 27 % des marrons frais. Les rendements pratiques sont beaucoup plus bas ; voici quelques résultats, pour 100 de marrons frais : 16,4 (BAUMÉ), 16,5 (SALESSE), 17,5 (LEPAGE), 16 à 17 (THIRIERGE), 15 à 17 (CHEVALIER), 15 (DE CALLIAS, rendement industriel), valeurs en somme bien concordantes ; par contre, COUVERCHEL indique 25 et VERGNAUD-ROMAGNESI 30 % de marrons secs. C'est le traitement à l'alcool qui donne les moindres pertes en fécule [74].

L'amidon de marrons d'Inde a été décrit par RASPAIL, MACÉ, KÖNIG [87], HUITRIC [74] ; les grains sont petits et très polymorphes ; les plus nombreux sont allongés, renflés à une extrémité, à hile volumineux, irrégulier et stratification peu visible ; ils ont 15 à 25 μ , à côté de grains moyens de 6 à 15 μ et de plus petits ; les

grains les plus caractéristiques sont les plus rares : polygonaux avec des protubérances aux angles et un hile parfois ramifié.

C. — SAPONINES.

La méthode recommandée pour l'extraction des saponines fait appel à l'alcool plus ou moins dilué ; alcool méthylique au laboratoire, éthanol, à 70° au moins, dans l'industrie, ou d'autant plus concentré que le marron sera plus frais. Les saponines brutes contiennent des glucides libres et jusqu'à 6 % de cendres. VADAS conseille de les purifier par acétylation [152]. Un brevet d'HOFFMANN-LA ROCHE [72] concerne l'hydrolyse des saponines du marron d'Inde.

Le traitement du marron d'Inde par l'eau fournit une solution colloïdale diluée de saponine qui peut être employée directement au lavage. Pour éviter de transporter une masse d'eau inutile, on peut songer à fixer la saponine sur un adsorbant, utilisable ensuite comme charge dans un savon. Nous avons fait quelques recherches dans ce sens : la plupart des adsorbants usuels fixent mal ces saponines en solution diluée ; le talc convient assez bien pour cet usage.

Nous rapportons enfin deux observations nouvelles sur les saponines du marron.

a) Les méthodes d'extraction ne respectent probablement pas, dans leur intégrité, les molécules des saponosides. Voici une technique qui permet de saisir une petite quantité de saponines, sinon à l'état pur, du moins dans un état aussi voisin que possible de leur état naturel. La pulpe, fraîche et bien divisée, est additionnée d'eau, agitée avec de l'éther ordinaire ou mieux de l'éther de pétrole ; cette expérience a déjà été réalisée par plusieurs auteurs qui ont conclu que l'éther n'extraît rien ; mais si l'on centrifuge l'émulsion précédente, on voit l'un ou l'autre éther former une gelée incolore qui peut être séparée mécaniquement et lavée par centrifugation : cette gelée, battue, laisse exsuder la majeure partie du solvant et se résout en un produit presque incolore, écaillé à l'état sec, inodore, insipide, insoluble dans l'eau et dans l'alcool. Ce produit devient soluble dans l'eau après saponification et fournit une solution qui mousse abondamment. Nous nous proposons de l'étudier de plus près ; obtenu, en somme, par la seule intervention de solvants inertes et d'actions mécaniques à basse température, il doit contenir intacte l'une des substances intéressantes du marron.

b) Cherchant depuis longtemps des saponosides susceptibles de se combiner au cholestérol, nous avons soumis à l'action de ce réactif divers extraits alcooliques de marron frais. Nous avons la chance d'ignorer un mémoire de KOFLER et RAUM [84] qui conclut à l'absence de combinaison entre les saponines du marron d'Inde et

le cholestérol, soit en milieu alcoolique, soit en milieu acétonique. La pulpe fraîche a été traitée par son poids d'alcool à 96° ; c'est en reprenant à nouveau par l'alcool à 96° la pulpe résiduelle que nous avons obtenu, par une solution alcoolique saturée de cholestérol, une précipitation abondante de fins cristaux blancs ; le nouveau produit est notablement soluble dans l'alcool bouillant, insoluble dans l'éther ; il ne cède tout son cholestérol que par un épuisement prolongé au xylène bouillant ; le produit qui a été précipité avec le cholestérol est assez soluble dans l'alcool concentré bouillant, peu soluble dans l'alcool froid, insoluble dans l'éther et dans l'eau ; il se présente sous l'aspect d'une masse blanche, cornée et reprécipite par le cholestérol au sein de l'alcool concentré. Nous donnerons les constantes physiques de la nouvelle substance quand nous aurons en mains une espèce chimique pure.

La découverte d'un saponoside précipitable par le cholestérol dans le marron d'Inde, en apportant des points de comparaison avec des saponosides mieux connus, comme ceux de la digitale, permettra peut-être de jeter quelques lumières sur le groupe de l'æscine, dont l'intérêt pharmacodynamique et général est certain.

IV. — UTILISATIONS POSSIBLES DU MARRON D'INDE

Somme toute, quelles sont les utilisations raisonnables du marron d'Inde à l'heure actuelle ? Peut-on compter sur un large emploi, n'est-il qu'un appoint négligeable pour l'économie nationale ?

A plusieurs reprises [42, 60, par exemple] a été exprimée l'opinion que l'on ne saurait compter sur le marron d'Inde en raison de la dissémination trop grande des arbres et des frais de récolte et de transport trop considérables qui en découlent. Cette dissémination n'est un obstacle réel que pour un traitement industriel de grand tonnage ; le ramassage ne présente de difficultés que si la main-d'œuvre est trop chère ; de toutes les récoltes de plantes proposées au personnel scolaire, celle-ci, qui se fait du 1^{er} au 20 octobre, est assurément la plus facile ; le marron d'Inde se conserve mal, moisit, pourrit, fermente ou germe facilement, mais une simple dessiccation à l'air sur une faible épaisseur empêche l'altération. Les quantités qui sont recueillies pour les seuls usages médicaux et vétérinaires atteignent déjà un tonnage important, d'après les renseignements que nous avons recueillis. Ce tonnage pourrait être très largement accru, au moins en temps de crise, par une exploitation rationnelle s'efforçant de valoriser tous les produits du marron, utilisant tous les sous-produits. On a estimé à 18.000 tonnes la quantité de marrons d'Inde susceptible d'être récoltée chaque année en France [4 bis].

Marron entier ou décortiqué. — C'est l'alimentation du bétail qui est sa principale indication ; l'emploi du marron total a été largement controversé ; il est réputé toxique ; PARMENTIER [123] note qu'il est mangé régulièrement par des animaux sauvages : cerf, chevreuil, biche ; la plupart des animaux domestiques refusent le marron seul, même bien divisé [29] ; en appoint à d'autre nourriture, le marron frais ou ramolli et broyé est consommé impunément par les moutons, les chèvres et les vaches ; la dose journalière peut aller jusqu'à 500 gr. pour le mouton, 1 K^o pour le porc [47], 2 K^{os} et jusqu'à 15 K^{os} progressivement pour la vache [29, 70]. PUYMAURIN, LASTEYRIE, TERNAUX ont noté les bons effets de cette alimentation pour le mouton ou la chèvre et LAURENT pour le bœuf et le cheval [90] ; M. DE MALGLAIVE a observé, au cours d'une expérience de vingt ans, que la qualité du lait et du beurre de vache en était même améliorée ; le lait devient plus riche en caséine [100] ; Boos [123, 21] assure même que le marron garantit les animaux au cours d'épizooties. Par contre, les animaux de basse-cour sont très sensibles à l'ingestion du marron [136, 29] ; le Dictionnaire de l'Industrie [39] indique une façon de préparer les marrons d'Inde pour la nourriture des gallinacés ; RÉAUMUR a, depuis longtemps, signalé l'effet défavorable sur la ponte des poules. CORNEVIN a étudié la toxicité sur le canard ; elle est due aux saponines ; un peu atténuée par la torréfaction, elle est très affaiblie, mais non supprimée par la décoction ; l'intoxication se traduit par l'inflammation du tube digestif et la formation de plaques hémorragiques. Une injection hypodermique de suc chez la chienne produit des symptômes analogues sur l'estomac et l'intestin révélant une action élective. Signalons en passant que certains auteurs considèrent le marron comme non toxique pour l'homme [97] ; nous n'avons relevé, dans ce domaine, qu'une seule indication de mort attribuée au marron, par CHOMEL [155].

La poudre de marron d'Inde, par ses propriétés aphrogènes, peut servir de détersif, seule ou mélangée à du savon à courte mousse ; n'importe quel produit alcalin, n'importe quel support minéral ne peut convenir ici, le pouvoir aphrogène du marron peut être atténué ou supprimé.

On peut noter aussi ses propriétés émulsives [54], antiparasitaires [1, 44] ; le marron d'Inde est employé avec succès, dit-on, comme antimites.

Farine et fécule de marron. — La farine de marron, à l'encontre du marron total, peut servir de nourriture à tous les animaux ; de nombreux auteurs sont d'accord sur ses qualités nutritives ; elle est comparable à la farine de blé, elle est même plus riche en phosphore [91]. Le marron cru a une valeur alimentaire déjà triple de

celle des plus riches betteraves fourragères ; elle est augmentée par la cuisson ; le coefficient de digestibilité est élevé.

Du travail important de THIBIERGE et REMILLY [148], nous retiendrons deux conclusions : faire de la farine de marrons qu'on transformerait en pain ou de l'amidon de marrons pour l'introduire dans le pain, est un mirage qui a paralysé les efforts de ceux qui ont cherché à utiliser le marron d'Inde. Par contre, l'extraction de l'amidon des marrons, à destination industrielle, est moins dispendieuse que celle de l'amidon des céréales ou celle de la fécule des pommes de terre ; cet amidon peut remplacer l'amidon de blé et donne même un empois plus abondant.

Toutes les applications de l'amidon de blé ou de la fécule de pommes de terre peuvent être confiées à l'amidon de marron d'Inde : dextrine, colles et apprêts [148, 137] ; l'idée de le torréfier pour en faire du café est déjà rapportée dans un ouvrage de botanique [95]. La fabrication des colles peut utiliser la farine ; elle exige une cuisson prolongée. Un brevet récent [87 bis] recommande la farine de marron d'Inde comme épaississant dans les couleurs d'impression, en contradiction d'ailleurs avec un travail ancien de SCHAEFFER [137].

Une des applications les plus intéressantes à l'heure actuelle serait la transformation des glucides en alcool. Elle a le plus souvent échoué par suite de la présence des saponines dans la farine, s'opposant à l'action des ferments, en particulier de la levure de bière [74, 156] ; on a tourné la difficulté en employant des levures acclimatées [150], ou une proportion faible de marron brut (10 de marron et 90 de maïs) [150] ; dans la fermentation acéto-butylique, mise au point en 1915, on utilisait 30 % de marron d'Inde cuit [112] ; VADAS recommande finalement de travailler sur la farine désaponinée par l'alcool chaud [150]. La saccharification préalable a été préconisée [32, 11] et notamment par RICARD, cité par HUITRIC [74].

Le rendement en alcool est important : pour 100 K^{os} de marrons frais on peut obtenir, suivant les auteurs, en alcool à 96° : 25 lit. [150], 25 à 27 lit. [92], 27 à 27,3 lit. [11], 27,9 lit. [4 bis, 80], du moins au laboratoire. KAYSER [4 bis] obtient 15 à 16 lit. avec des marrons non décortiqués ; SABALITSCHKA, en 1938, indique un rendement de 13,8 % de semence déshuilée et désaponinée.

Huile. — En dehors des usages médicaux [114, 56], qui paraissent tombés dans l'oubli, l'huile n'a été recommandée que pour la fabrication de savons mous ; son faible rendement limite ses emplois.

Saponines. — Les eaux de lavage du marron d'Inde ont été préconisées à maintes reprises pour le lavage du linge, le dégraissage des

étoffes [104, 35, 38]. Pour obtenir une eau propre à blanchir, MARCANDIER recommande de prendre deux marrons râpés par litre d'eau tiède et de passer la suspension à travers un linge ; cette eau a la blancheur du savon et elle produit de la mousse lorsqu'on l'agite ; c'est dans cette eau tiédie qu'on peut savonner, et, si l'on ne peut pas absolument se passer de savon pour les grandes taches, il en faut beaucoup moins qu'à l'ordinaire. Il n'y a pas à craindre d'actions fâcheuses sur les mains.

Les saponines du marron ont été recommandées aussi pour donner aux couleurs qu'on imprime sur toile la fixité désirable [104]. Elles peuvent enfin servir, dans maintes préparations, comme agent émulsif [152].

Le spermodermes du marron, par contre, n'a pas trouvé, jusqu'ici, d'application digne d'être retenue.

*
* *

De l'avis de deux auteurs, vers 1880, on a trop écrit sur le marron [100] ; ce conseil n'a pas été suivi et nous-même, on le voit bien, sommes très coupable. Nous avons pensé qu'un produit banal de notre sol, susceptible de fournir, dans les circonstances actuelles, au moins de l'amidon, de l'alcool, de l'huile et un savon valait une mise au point assez précise ; le marron ne mérite ni excès d'honneur, ni dédain prolongé, même en des temps plus heureux.

R. CHARONNAT,

Pharmacien en chef des Hôpitaux et Hospices,
Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE DU MARRON D'INDE

- [1] ANONYME. *Journal économique*. Paris, octobre 1751, p. 35.
- [2] ANONYME. *Journal économique*. Paris, septembre 1752, p. 46.
- [3] ANONYME. *Bibliothèque Physico-Econom.* Paris, 1782, p. 348, p. 349, p. 351.
- [4] ANONYME. *Pharm. Centr.*, 1901, 42, p. 28.
- [4 bis] ANONYME. *Rev. Prod. Chim.*, 1917, 20, p. 372 ; 1918, 21, p. 7.
- [5] ANCHIN (Abbé D'). *Mém. de l'Ac. Roy. Sc.*, année 1721, Paris, 1723, p. 26.
- [6] ANTOINE, d'après 123.
- [7] ARTAULT (S.). *Bull. Synd. Pharm. Côte d'Or*, 1901.
- [8] ARTAULT (S.). *Rev. Thérap. méd. chir.*, 1^{er} mars 1896 ; *Bull. Sc. pharmac.*, 1908, 15, p. 696.
- [9] AULD (S. J. M.) et SEARLE (G. O.). *J. Soc. Chem. Ind.*, 1913, 32, p. 173.
- [10] AULD (S. J. M.) et FISHER (E. A.). *J. Soc. Chem. Ind.*, 1913, 32, p. 174.
- [11] BAKER (J. L.) et HULTON (H. F. E.). *Analyst.*, 1917, 42, p. 351 et 383 ; *Jahresb. Agrik. Chem.*, 1918, p. 149.
- [12] BARRESWIL (C. L.) et GIRARD (A.). *Diet. de Chim. Ind.*, Paris, 1862, iv, p. 424.
- [13] BAUMÉ (A.). *Mémoire sur le marron d'Inde, dans lequel on expose les moyens d'en tirer de la farine propre à faire du pain, salubre, et plusieurs procédés pour faire avec l'amidon de ce fruit, une bonne poudre à poudrer*. Institut national, 21 pluviôse an V. Inséré à la suite des *Éléments de Pharmacie*, 8^e édit. (1797).

- [14] BERNEAUD (Th. de), in : *Dict. pittoresque d'Hist. nat.*, Paris, 1837, v, p. 56.
- [15] BERTRAND (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1895, **121**, p. 166.
- [16] BERTRAND (G.) et DORITICH (Y.). *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, p. 1233.
- [17] BLAU. *Thèse Univ. Zürich*, 1911.
- [18] BON. *Mém. de l'Ac. Roy. Sc.*, année 1720, Paris, 1722, p. 460 ; *Hist. de la Soc. roy. Sc. Montpellier*, 2, p. 57.
- [19] BOOS, d'après **123**.
- [20] BOSSHARD. *Thèse Techn. Hochsch. Zürich*, 1916.
- [21] CADET. *Bull. Pharm.*, 1809, **1**, p. 569.
- [22] CALLIAS (DE). *C. R. Ac. Sc.*, 1857, **44**, p. 514.
- [23] CALMUS. *Bull. Soc. Enc. Ind. nat.*, 1850, **49**, p. 68 et 262.
- [24] CANZONERI (F.). *J. Pharm.*, 1823, **9**, p. 539.
- [25] CHEVALLIER (A.). *Journ. Chim. méd.*, 1836, **2**, p. 43.
- [26] CHEVALLIER (A.). *Bull. Soc. Enc. Ind. nat.*, 1848, **47**, p. 684, 718.
- [27] COMBES (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **145**, p. 1431 ; Mémoire manuscrit déposé à la Faculté de Pharmacie de Paris pour le prix Menier. *Etude botanique des plantes à saponine*, 1906, p. 132.
- [28] COMBES (R.). *Revue gén. Botan.*, 1918, **30**, p. 187.
- [29] CORNEVIN (Ch.). *Rev. Sc. natur. appliq.*, 1895, **42**, p. 210.
- [30] COSTE (J. F.) et WILLEMET. *Essais botaniques*, Paris, 1778, p. 57.
- [31] COUVERCHEL. *Traité des fruits*, Paris, 1839, p. 131.
- [32] CROSS (C. F.) et REWARD-REMINGTON (J.). *D. R. P.*, 114283 (17 avril 1899).
- [33] DAGUILLON (A.). *Nouveau Larousse*, Paris, V, p. 961.
- [34] DARGET (J. P. J.). *Ann. Ch. Ph.*, 1811, **79**, p. 143.
- [35] DARGICOURT, d'après **26**.
- [36] DAUBENTON (L. J. M.). *Encyclopédie*, Neuchâtel, 1765, X, p. 144.
- [37] DECHAMBRE. *Rec. Médec. vétér. d'Alfort*, 1917, **93**, p. 596.
- [38] DELEUZE, d'après **26**.
- [39] *Dictionnaire de l'Industrie*, Paris, 1801, IV, p. 210 et VI, p. 506.
- [40] DUROIS (E.). *Les produits végétaux alimentaires*, Paris, 1892, p. 57.
- [41] DUCHARTRE (P.). In : *Dict. d'Hist. natur. d'ORIGNY*, Paris, 1847, **7**, p. 784.
- [42] DURAMEL-DUMONCEAU (H. L.). *Traité des Arbres et Arbustes*, Paris, 1755, I, p. 294.
- [43] DUJARDIN-BAUMETZ (G.) et ECASSE (E.). *Les Plantes médicinales*, Paris, 1889, p. 439.
- [44] DURAND. *J. Pharm. Chim.*, 1896, **3**, p. 394.
- [45] ELLIS (J.). *Traité sur la culture de quelques arbres*, Paris, 1738.
- [46] FIGUIER. *Ann. Méd. prat. Montpellier*, 1808.
- [47] FLAHAUT. *Journ. Méd. vét. et Zootechn.*, 1894.
- [48] FLANDIN. *C. R. Ac. Sc.*, 1848, **27**, p. 391.
- [49] FLÜGGE. *D. R. P.*, 114845 (23 décembre 1899).
- [50] FONTENELLE (J.). *Manuel du Fabricant et de l'Epurateur d'Huiles*, nouvelle édit. revue par F. MALEPEYRE, Paris, 1866, p. 137.
- [51] FRANCHEVILLE (M. de). *Acad. de Berlin*, 1777, p. 3 ; *Bibliothèque Physico-Econom.*, 1783, **2**, p. 399.
- [52] FRÉMY (E.). *Ann. Ch. Ph.* 1835, **58**, p. 101.
- [53] FRITSCH (J.). *Fabrication et Raffinage des Huiles végétales*, 3^e édit., Paris, 1922, p. 309.
- [53 bis] FRITSCH (J.). *Fabrication de la Fécule et de l'Amidon*, 2^e édit., Paris, 1906, p. 223.
- [54] GAY (P.). *J. Pharm. Chim.*, 1896, **4**, p. 515.
- [55] GIESSLER (R.). *D. R. P.*, 291772 (20 juin 1915 ; 9 mai 1916).
- [56] GENEVOIX (E.). *Bull. Thérap.*, 1858, **55**, p. 217 ; *J. Pharm.*, 1859, **35**, p. 197.
- [57] GENEVOIX (E.). In : *L'Officine*, de DORVAULT, 8^e édit., Paris, 1872, p. 613.
- [58] GORIS (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1903, **136**, p. 902 ; *Recherches microchimiques sur quelques glucosides et quelques tanins végétaux*, Th. Doct. Sc. Paris, 1903, p. 52 ; *Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux*, Paris, 1914, p. 299.
- [59] GORIS (A.) et CRÉTÉ (L.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1907, **14**, p. 68.
- [60] GORIS (A.). *C. R. Ac. Sc.*, 1917, **165**, p. 345.
- [61] GOTTWALDT (G.). *Journ. Landw.*, 1888, **36**, p. 339.

- [62] HANAMANN (J.). *Fähling's Landw. Zeit.*, 1885, p. 8 ; *Centralbl. Agrikult. Chem.*, 1885, 14, p. 263.
- [63] HAAR (W. VAN DER). *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1923, 42, p. 1080.
- [64] HAAR (W. VAN DER). *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1926, 45, p. 271.
- [65] HEIDUSCHKA (A.) et ZEILEIS (A.). *Zeit. Unters. Nahr. Genussm.*, 1917, 33, p. 446.
- [66] HEDENUS, d'après 79.
- [67] HENRY (N. E.). *Ann. Ch.*, 1808, 67, p. 205.
- [68] HENRY (E. O.). *J. Chim. méd.*, 1834, 10, p. 128.
- [69] HERMSTADT. *Weende'r Jahresh.*, 1857, II, p. 84.
- [70] HOFFMANN. *Jahrbuch der Erfindungen*, 1826, 5, p. 521.
- [71] HOFFMANN (R.). *Weende'r Jahresh.*, 1857, II, p. 85 ; *Böhm's Centralbl.*, 1858, p. 377.
- [72] HOFFMANN-LA ROCHE (F.). *D. R. P.*, 267815 (24 juin 1911, 20 novembre 1913) et *D. R. P.*, 275048 (9 octobre 1913, 18 mai 1914).
- [73] HUITRIC (J. H.). *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, 64, p. 184 et 1927, 65, p. 20.
- [74] HUITRIC (J. H.). Contribution à l'étude du marron d'Inde. Thèse Doct. Pharm., Bordeaux, 1928.
- [75] INCALLE et DESCHAMPS, d'après 79 ; NICOLLE, d'après 53 bis.
- [76] JACQUELIN. *Centralbl. Agrikult. Chem.*, 1879, 8, p. 952.
- [77] JACQUEMART. *Annuaire du Lycée des Arts*, an III, p. 133.
- [78] JUGE DE SAINT-MARTIN. *Bibliothèque Physico-Econom.*, 1822, p. 331.
- [79] KARMSCH et HEEREN. *Technisches Wörterbuch*, 3^e édit., Prague, 1885, 8, p. 421.
- [79 bis] KAUFMANN (H. P.) et BALTES (J.). *Fette und Seifen*, 1938, 45, p. 175 ; *Chem. Centralbl.*, 1938, II, p. 3180.
- [80] KAYSER, d'après BAUD (P.). *Chimie industrielle*. 2^e édit. Paris, 1927, p. 807.
- [81] KLEIN (G.) et LINER (H.). *Oesterr. Botan. Zeit.*, 1930, 79, p. 125 ; *Biochem. Zeit.*, 1930, 249, p. 51 ; *Planta*, 1932, 15, p. 767.
- [82] KLING (M.). *Landw. Vers.-Stat.*, 1910, 73, p. 397 ; *Chem. Centralbl.*, 1910, II, p. 1240.
- [83] KLING. *Jahresh. Agric. Chem.*, 1917, p. 215.
- [84] KOPLER (L.) et RAUM (H.). *Biochem. Zeit.*, 1930, 249, p. 335.
- [85] KÖNIG (J.). *Landw. Zeit. Westfal und Lippe*, 1872, p. 101.
- [86] KÖNIG (J.). *Chemische Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel*, 4^e édition, Berlin, 1903, 1, p. 619 ; et Suppl., 1923, p. 115 et 182.
- [87] KÖNIG (J.). *Idem*, 3, p. 548.
- [87 bis] KUNZ (M. A.) et TELLER (F.). *D. R. P.*, 487718 (6 juillet 1926, 14 décembre 1929).
- [88] LA CHABAUSSIÈRE (M. DE). *Bibliothèque Physico-Econom.*, Paris, 1806, I, p. 559.
- [89] LASTEYRIE. *Décade philosophique, littéraire et politique*, Paris, an IV, p. 464 ; *Bibliothèque Physico-Econom.*, Paris, 1806, 1, p. 173.
- [90] LAURENT. *J. Pharm. Chim.*, 1896, 3, p. xx.
- [91] LAVES (E.). *Pharm. Centr.*, 1901, 42, p. 333.
- [92] LAVES (E.). *Z. angew. Chem.*, 1902, 15, p. 1013 ; *Chem. Zeit.*, 1902, 26, p. 954.
- [93] LAVES (E.) et FLÜGGE (A.). *D. R. P.*, 157559 (24 juillet 1903).
- [94] LEFEBVRE (J. L.), GRENET et DESAUDREY. *Annuaire du Lycée des Arts*, an III, p. 151 ; *Feuille du Cultivateur*, 1794, 4, p. 299 et 344 ; *Lycée des Arts. Notice générale des inventions et découvertes*, Paris, an III, p. 23.
- [95] LE MAOUT (E.) et DECAISNE (J.). *Traité général de Botanique*, 2^e édit., Paris, 1876, p. 337.
- [96] LEPAGE (P. H.). *Bull. Ac. Méd.*, 1856, 24, p. 550.
- [97] LEWIN (L.). *Traité de Toxicologie*, traduct. G. POUCHET, Paris, 1903, p. 629.
- [98] LÖFFL (K.). *Seifensied. Zeit.*, 1916, 43, p. 897 et 916.
- [99] MACÉ (E.). *Les substances alimentaires étudiées au microscope*, Paris, 1891, p. 329.
- [100] MAGNE (J. H.) et BAILLET (C. C.). *Traité d'Agriculture pratique et d'Hygiène vétérinaire*, 4^e édit., Paris, 1883, III, p. 185.

- [101] MALAPERT (P. P.). *J. Pharm. Chim.*, 1846, 10, p. 339.
- [102] MALGLAIVE (DE), d'après 29 et 148.
- [103] MANGEAU (P.), REVOL (L.) et CHARMILLON (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, p. 850.
- [104] MARGANDIER. *Journal économique*, déc. 1757, p. 41; *Traité du chanvre*, Paris, 1758, p. 130.
- [105] MASSON (G.). *Recherches sur quelques plantes à saponine. Th. Doct. Pharm.*, Paris, 1910.
- [106] MASSON (G.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1918, 25, p. 65.
- [107] MATAGRIN (A.). *Manuel du Savonnier*, Paris, 1938, p. 25.
- [108] MATTHIOLE (P.). *Commentaires sur Dioscoride*, édit. in-folio Venise, 1555, p. 212; édit. Francfort, 1586, p. 119.
- [109] MOTTET (A. C. P.). *C. R. Ac. Sc.*, 1837, 4, p. 470.
- [110] MOUCHON (E.). *Monographie des principaux fébrifuges indigènes*, Paris et Lyon, 1856, p. 86.
- [111] MOUCHON (E.). *Bull. Thérap.*, 1858, 55, p. 553 et 559; 1859, 56, p. 374.
- [112] MOUREU (C.). *La Chimie et la Guerre*, Paris, 1920, p. 102.
- [113] MULDER. *Weende'r Jahresh.*, 1857, II, p. 85; *Wilda's Centralbl.*, 1858, II, p. 404.
- [114] MÜLLER (J.). *Arch. Pharm.*, 1857, 148, p. 98.
- [115] MURRAY (J. A.). *Apparatus medicaminum*, Goettingen, 1787, IV, p. 62.
- [116] NIEDERHAUSER. *Centralbl. Agrik. Chem.*, 1890, 19, p. 494.
- [117] NIETHAMMER (A.). *Biochem. Zeit.*, 1931, 233, p. 217.
- [118] NORMANN (W.) et HUGEL (E.). *Z. angew. Chem.*, 1917, 30, (1), p. 16.
- [119] PAGE (C.). *Revue scientifique*, 1898, 10, p. 636; *J. Pharm. Chim.*, 1899, 9, p. xii.
- [120] PARMENTIER (A.). *Mémoire couronné* par Acad. Sc. B. L. et Arts de Besançon sur cette question : *Indiquer les végétaux qui pourraient suppléer en temps de disette à ceux que l'on emploie communément à la nourriture des hommes et quelle en devrait être la préparation*, in-12, Paris, 1773, p. 35, 62 et 73.
- [121] PARMENTIER (A.). *Traité de la Châtaigne*, Paris, 1780, p. 116.
- [122] PARMENTIER (A.). *Recherches sur les végétaux nourrissants qui, dans les temps de disette peuvent remplacer les alimens ordinaires*, Paris, 1781, p. 176 et 218.
- [123] PARMENTIER (A.). In : *Nouveau Dictionnaire d'Histoire naturelle appliquée aux arts*, 1803, 14, p. 127.
- [124] PATR (v.). *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien*, 1857, 24, p. 42; *J. prakt. Chem.*, 1857, 72, p. 394.
- [125] POTTIER. *Journ. Chim. méd.*, 1836, 2, p. 4.
- [126] PUYMAURIN, d'après 123.
- [127] RASPAIL (F. V.). *Nouveau système de Chimie organique*, Paris, 1833, p. 52.
- [128] RÉAUMUR, d'après DUHAMEL-DUMONCEAU.
- [129] ROCHLEDER (F.) et SCHWARZ (R.). *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien*, 1854, II, p. 335.
- [130] ROCHLEDER (F.). *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien*, 1858, 33, p. 365; *Bull. Soc. Chim.*, 1859, 1, p. 369; *J. prakt. Chem.*, 1859, 77, p. 34.
- [131] ROCHLEDER (F.). *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien*, 1862, 45, p. 675; *Bull. Soc. Chim.*, 1863, 5, p. 219; *J. prakt. Chem.*, 1862, 87, p. 1.
- [132] ROCHLEDER (F.). *Sitz. ber. Akad. Wiss. Wien*, 1867, 56, p. 39; *Bull. Soc. Chim.*, 1867, 8, p. 115; *J. prakt. Chem.*, 1867, 100, p. 346.
- [133] ROBET (H. J. A.). *Botanique générale et fourragère*, Paris.
- [134] ROZIER (Abbé). *Dictionnaire universel d'Agriculture*, 1786, VI, p. 440.
- [134 bis] SABALITSCHKA (T.) et THOMS (H.). *Fette und Seifen*, 1938, 45, p. 228; *Chem. Centralbl.*, 1938, II, p. 2365.
- [135] SALESSE (M. A.). Quelques notes sur plusieurs végétaux féculents et leurs principes immédiats. *Journal de la Soc. roy. d'Emulation de l'Ain*, Bourg, 1845, p. 82; *Journal d'Agriculture prat.*, 1845, 3.
- [136] SCHAECK (DE). *Rev. Sc. natur. appliq.*, 1893, 40, p. 478.
- [137] SCHAEFFER. *Bull. Soc. Ind. Mulhouse*, d'après *Répert. Chim. pure et appl.*, 1859, 1, p. 504.

- [138] SCHULZ (V.). *Arbeit. Pharm. Inst. Dorpat*, 1896, **14**, p. 107.
 [139] SERGER (H.). *Chem. Zeit.*, 1916, **40**, p. 221.
 [140] SIGMUND (W.). *Monats. Chem.*, 1910, **34**, p. 657 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1911, **40**, p. 804.
 [141] STILLESSEN (MORTEN). *Chem. Zeit.*, 1909, **33**, p. 497.
 [142] STÖCKHARDT (A.). *Chem. Ackersm.*, 1866, p. 167.
 [143] STOLLAR (J.), d'après 79.
 [144] STORER (F. H.). *Bull. Bussey Inst.*, 1902, **3**, p. 13 ; *Chem. Centralbl.*, 1902, **II**, p. 155.
 [145] SILVESTRE. *Bull. Soc. Enc. Ind. nat.*, 1848, **47**, p. 715, 718.
 [146] TABLET. *Mémoires pour l'histoire des Sciences et des Beaux-Arts (Mémoires de Trévoux)*, juillet 1708, p. 1289 ; mars 1709, p. 519.
 [147] TERNAUX, d'après 26 et 29.
 [148] THIBIERGE (A.). et D^r REMILLY. *De l'amidon du marron d'Inde ou des féculs amyliacées des végétaux non alimentaires*, 2^e édit., Paris, 1867, p. 140.
 [149] TRUELLE (A.). *La Nature*, 1924, **402** (Suppl.), p. 189.
 [150] VADAS (R.). *Chem. Zeit.*, 1925, **49**, p. 372.
 [151] VADAS (R.). *D. R. P.*, 396029.
 [152] VADAS (R.). *Chem. Zeit.*, 1927, **51**, p. 895.
 [153] VAN RIJN (J. J. L.), 2^e édit. revue par DIETENLE (H.). *Die Glykoside*, Berlin, 1931.
 [154] VAUQUELIN (L. N.). *Ann. Museum Hist. Nat.*, 1811, **48**, p. 357 ; *Bull. Pharm.*, 1812, **4**, p. 385.
 [155] VERGNAUD-ROMAGNESI (C. F.). *Mémoire sur le marronnier d'Inde, sur les produits et particulièrement sur le parti avantageux qu'on peut tirer de l'amidon ou fécule de son fruit extrait par un procédé particulier*, Paris, 1825, opusc. 45 pages ; *Ann. Soc. roy. Sc. B. L. et Arts d'Orléans*, **7** ; *Dingl. Polytechn. Journ.*, 1833, **51**, p. 284.
 [156] WAAGE (Th.). *Pharm. Centr.*, 1891, **32**, p. 689 ; 1892, **33**, p. 21.
 [156 bis] WAGNER (V.), d'après [53 bis].
 [157] WEIL (L.). *Thèse Strasbourg*, 1901 ; *Arch. Pharm.*, 1901, **239**, p. 363.
 [158] WINTERSTEIN (A.). *Thèse Techn. Hochsch. Zürich*, 1923.
 [159] WINTERSTEIN (A.). *Zeit. physiol. Chem.*, 1931, **199**, p. 25.
 [160] WOLFF (E.). *J. prakt. Chem.*, 1848, **44**, p. 385 à 487.
 [161] WISCHIN (R.). *D. R. P.*, 384955 (14 janvier 1923, 10 novembre 1923).

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

DELABY (R.) et GAUTIER (J.-A.). **Analyse qualitative minérale à l'aide des stilliréactions**. Un vol. in-8°, 233 pages. Prix : broché, 70 fr. ; cartonné, 90 fr. MASSON et C^e, édit., Paris, 1940. — Depuis une centaine d'années, l'analyse qualitative était demeurée figée dans le cadre de ses fondateurs BERZÉLIUS, ROSE, FRÉSENUS et BALARD. Par l'emploi de l'hydrogène sulfuré, elle conduit à la séparation des éléments en tableaux bien connus de nombreuses générations d'étudiants. Cette méthode a l'inconvénient, en plus, d'être « malodorante », de nécessiter une prise d'essai abondante et de réclamer par suite un temps relativement long. La timide introduction en analyse des réactifs organiques, plus sensibles et plus spécifiques, laissait entrevoir, surtout depuis une vingtaine d'années, un bouleversement de nos habitudes « analytiques ». En effet, jusqu'en 1920, on n'utilisait guère que la *brucine* (NO₃⁻), la *diphénylamine* (NO₃⁻), l'*α*-nitroso-β-*naphтол* (CO⁺⁺⁺), la *cin-*

choline (Bi^{+++}), le réactif de VILLIERS (Cl^-), la diméthylglyoxime (Ni^{++}), la nitrosophénylhydroxylamine ou Cupferron (Cu^{++} , Fe^{+++}) et quelques matières colorantes...; depuis lors, leur nombre s'est considérablement accru et ce fut le mérite de FEIGL de les classer, d'en découvrir de nouveaux et surtout de les appliquer à la microtechnique. L'exécution des réactions peut aujourd'hui être faite sur quelques gouttes seulement de solutions très diluées, sur une plaque de porcelaine à godets, sur du papier filtre ou encore sur une lame placée sous le microscope. La centrifugeuse est d'un emploi permanent afin d'éviter les toujours trop longues filtrations...

À la suite de la parution du livre de FEIGL, l'usage des réactions à la touche (*Tüpfelreaktionen*, *Spot's tests*) ou à la goutte (*Drop reactions* de VAN NIEUWENBURG) s'est vulgarisé dans les pays de langue allemande et anglaise. Il manquait un ouvrage de conception française écrit avec la précision de notre langue. MM. R. DELABY et J.-A. GAUTIER ont avec bonheur comblé cette lacune. Ils ont adopté la dénomination de *stilliréactions* (de *stilla* : petite goutte).

Ces auteurs sont particulièrement qualifiés, l'un comme titulaire de la chaire de chimie analytique, l'autre comme chef des travaux pratiques de la Faculté de Pharmacie de Paris. Leur ouvrage est divisé en 8 chapitres dont la simple énumération dispense d'une analyse détaillée : I. Généralités sur les stilliréactions. II. Technique des stilliréactions. III. Caractères analytiques des principaux cations. IV. Caractères analytiques des principaux anions. V. Détermination systématique des ions dans un mélange de sels. VI. Recherche des cations dans une solution. VII. Recherche des anions dans une solution. VIII. Analyse des substances solides. Un addendum très clairement écrit initie à la représentation des combinaisons complexes.

Tel qu'il est, le livre de MM. R. DELABY et J.-A. GAUTIER est assuré du succès, car il est pratique et ne rompt pas définitivement avec la méthode classique, ce qui permettra aux débutants de suivre d'emblée et sans danger les nouveaux chemins et aux plus anciens de s'y rendre par les chemins battus.

Ce livre fera époque dans l'enseignement et dans la recherche; il fait honneur aux auteurs et à l'éditeur.

M.-M. JANOT.

MICHEL-DURAND (Em.). **Le phosphore des végétaux. Son rôle dans l'énergétique cellulaire. I. Phosphore minéral et glucidique. II. Phosphore lipidique.** Deux fascicules in-8°, p. 1 à 90 et 91 à 174. Collection : *Les Problèmes biologiques*. Prix : 34 fr. et 28 fr. Les Presses universitaires de France, édit., Paris, 1939. — Le phosphore joue, chez les êtres vivants, un rôle sans doute plus important et plus complexe qu'on ne le pensait autrefois, et, si les principes phosphorés d'origine animale semblent en ce moment un peu mieux connus, cela tient en partie aux difficultés d'extraction des principes phosphorés végétaux; parmi ces derniers, la phytine, par exemple, paraît douée de propriétés assez particulières.

Après quelques pages de généralités, l'auteur rappelle les principes des techniques de dosage du *phosphore total* et du *phosphore minéral*, puis donne de nombreux exemples des proportions de cendres et de P_2O_5 rencontrées dans divers végétaux et dans leurs différents organes. Il décrit en détail la technique de dosage de COPAUX, la méthode cœruléo-molybdique de DENIGÈS, le micro-dosage selon EMBDEN à l'état de phospho-molybdate de strychnine, enfin une technique personnelle, dérivée de celle de COPAUX, et dans laquelle le phosphore minéral est dosé seul, sous forme de complexe phosphomolybdique soluble dans l'éther acide (MICHEL-DURAND). L'exposé de chaque technique est suivi d'une étude critique dans laquelle l'auteur fait part de ses propres observations.

Les formes du *phosphore glucidique* sont l'ester hexose-diphosphorique, les esters monophosphoriques du glucose (ROBISON), du fructose (NEUBERG) et du tréhalose, puis la phytine, cette dernière se caractérisant par une résistance remarquable à l'hydrolyse; ici encore, l'auteur a apporté une importante contribution personnelle, aux procédés d'extraction et de dosage. Quelques pages sont consacrées à la préparation, aux propriétés et à la répartition des phosphatases, dont l'étude est tant à l'ordre du jour depuis quelques années.

Le deuxième fascicule est entièrement consacré à l'étude du *phosphore lipidique*, dont les formes sont les phospholipides (non azotés) et les phosphoaminolipides. Parmi ces derniers, les plus fréquents chez les végétaux sont les lécithines et les céphalines, tandis que la sphingomyéline et quelques autres phosphatides n'ont été rencontrés jusqu'ici que dans le règne animal. L'hydrolyse des lipides phosphorés végétaux donne, — à côté des acides gras, de l'acide glycérophosphorique et des bases azotées, — des quantités variables de glucides et de bétaine; on peut se demander si la présence de ces derniers principes ne tient pas à une purification incomplète.

Des chapitres spéciaux ont trait à la répartition des lipides phosphorés, en insistant sur les diastases lipidiques (lipases, lécithases), à la dégradation, à l'édification, ainsi qu'au rôle biologique des phosphatides; enfin, l'auteur rappelle les travaux et les techniques de KUNAGAWA, de LEMELAND, de JAVILLIER et d'Yves COLIN sur l'extraction et le dosage du phosphore lipidique des végétaux.

Cette précieuse documentation est appuyée d'une importante bibliographie méthodique : plus de 180 références dans le premier fascicule et plus de 225 dans le second; elle sera continuée par un fascicule traitant du phosphore protidique, dont nous espérons pouvoir rendre compte prochainement.

R. WEITZ.

REUTTER (Louis). **Traité de chimie pharmaceutique.** Un vol. in-8°, viii-663 pages. Prix : 95 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1939. — Ce livre, comme d'habitude à consulter, n'a pas la prétention de se substituer aux grands traités de pharmacie chimique; c'est plutôt, par son format et son ordonnancement, un memento qu'il est facile de tenir à portée de la main. Il comprend 118 pages consacrées à la chimie inorganique, 315 à la chimie organique et 30 pages, sur trois colonnes, à une table des matières très détaillée.

Pour chaque substance, on trouve la formule, les caractères physico-chimiques, les indications thérapeutiques, le mode d'emploi détaillé et les doses; pour les principaux produits, surtout en chimie minérale, la découverte et l'histoire sont rappelés. Enfin, pour les composés d'origine végétale, un signe conventionnel indique que l'on peut se reporter au *Traité de Matière médicale et de Chimie végétale* du même auteur (1923), également édité par MM. BAILLIÈRE.

Les paragraphes correspondant aux diverses substances sont très nombreux, clairement et sobrement rédigés. Cependant, quelques corps les plus nouvellement entrés dans la thérapeutique, tels la plasmoquine, le mandélate d'ammonium, les sulfamides, etc. ne sont pas mentionnés. C'est à tort (p. 583) que « percaïne » est donné comme synonyme de « psicaïne ». C'est à tort également (p. 364) que l'eudesmol, qui est un alcool sesquiterpénique, est donné comme synonyme de l'eudermol. A signaler aussi un mot erroné qui constitue un lapsus regrettable à propos de la densité de l'hydrogène.

Il n'en reste pas moins que ce nouvel ouvrage de L. REUTTER est un ouvrage de fond, utile aux médecins, aux pharmaciens, aux dentistes et

aux vétérinaires pour se guider parmi les termes chimiques parfois compliqués et parmi la multitude des noms déposés par les différents fabricants pour protéger la marque de leurs produits. R. Wz.

SCHOEN (M.). **Faits nouveaux et nouvelles hypothèses dans la chimie des fermentations.** 1 vol. grand in-8°, 84 pages. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1939. — On sait maintenant que ce qui caractérise tout acte fermentatif, ce sont les réactions d'oxydo-réduction. Toute la chimie actuelle des fermentations est basée sur l'évolution et la stabilisation de l'hydrogène et c'est le point de vue « hydrogénocentriste » qui règne en maître sur toute cette partie de la physiologie microbienne. Le début de cet ouvrage est consacré à l'exposé de la conception unitaire des phénomènes de fermentation, acceptée par de nombreux auteurs, malgré quelques divergences. La dégradation de la molécule de l'hexose fermentescible s'opère par des réactions successives, qui sont toujours les mêmes; sont encore semblables les catalyseurs qui président à ce travail; les différences entre les types de fermentation n'apparaissent que lorsque les « débris » se stabilisent.

Après l'étude des différents produits de dégradation (esters phosphoriques, acide pyruvique, etc.) et du rôle de chacun d'eux, sont envisagées la fermentation lactique et la glycolyse avec leurs analogies et leurs différences.

L'auteur nous parle ensuite de la fermentation alcoolique, du rôle du glutathion et s'étend à ce propos sur les réactions entre acides monohalogénés et substances sulphydrilées.

Ces réactions ne se produisent que sous l'influence de catalyseurs (cozymase, codéshydrogénase, ferment jaune, etc.) dont la constitution et le mode d'action ont fait l'objet de nombreux travaux, travaux qui ont pu mettre en évidence la parenté de certaines diastases avec quelques vitamines et facteurs de croissance des microbes. Certes, de nombreux problèmes restent encore à résoudre, mais dans ce domaine des fermentations, plus peut-être qu'ailleurs, le vieux proverbe : « Plus on sait, plus on s'aperçoit de ce qui reste à faire » est toujours vrai. R. PARIS.

Travaux du Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye. 5^e série. *Avitaminoses et déséquilibres*, publiés sous la direction de R. LECOQ. Un vol. in-8°, VIGOR frères, édit., Paris, 1939. — Pour la cinquième fois depuis 1934, M. R. LECOQ vient de réunir un groupe des travaux qu'il poursuit, avec ses collaborateurs, sur les vitamines, les maladies par carence, les troubles de la nutrition, diverses toxémies, etc. Nous avons rendu compte, précédemment, de plusieurs de ces volumes.

Le cinquième, au moins aussi important que les précédents, traite plus spécialement des avitaminoses et des déséquilibres alimentaires. Les mémoires qu'il contient, au nombre de treize, sont signés de Raoul LECOQ ou de ses collaborateurs, médecins et pharmaciens : MM. Ivan BERTRAND, Jacques COURTOIS, R. DUFFAU et J. M. JOLLY.

La plus grande partie de ces travaux est consacrée aux avitaminoses et aux déséquilibres alimentaires d'origine glucidique, en l'absence et en présence des vitamines B.

Parmi les titres, relevons en particulier les suivants : Avitaminoses sociales. — Déséquilibres alimentaires et nutritifs. — Les glucides envisagés comme facteurs d'équilibre alimentaire. — Déséquilibres nutritifs et humoraux. — Altérations anatomiques des nerfs périphériques..... et : Variations des échanges respiratoires, chez le pigeon, par le déséquilibre alimentaire d'origine glucidique. — Influence de l'ingestion de quelques hexoses sur le quotient respiratoire et le métabolisme de base. — Composition du muscle

de pigeon normal adulte au repos. — Les processus d'intoxication musculaire au cours de l'avitaminose B totale et du déséquilibre minéral expérimental. — Variations de quelques constituants musculaires chez le rat préalablement rachitisé, puis guéri par adjonction à la ration d'iode ou de dérivés iodés. — Avitaminoses et métabolisme glucidique musculaire.

Appuyés sur une expérimentation étendue, ces travaux viennent préciser la notion déjà affirmée par R. Lecoq, d'une mauvaise utilisation de certains éléments, qui existent cependant dans la ration alimentaire, ce défaut d'utilisation étant dû avant tout à un régime déséquilibré. Actuellement surtout, alors que la ration alimentaire tend déjà à être quantitativement restreinte, il importe d'éviter toute erreur dans sa composition qualitative.

R. WEITZ.

GUILLLOT (C.) et GUILLLOT (M.). **Manuel de stage en pharmacie** (ancien manuel JACOB), 9^e édit., 1 vol. in-16, 542 pages. Prix : 80 fr. VIGOR frères, édit., Paris, 1940. — En moins de quatre années, la 8^e édition du manuel classique de MM. GUILLLOT père et fils a été épuisée; c'est une preuve évidente que cet ouvrage remplit son but et que malgré la publication de trop nombreux livres relatifs à l'initiation ou à l'exercice de la profession pharmaceutique, il conserve la faveur justifiée des candidats à l'examen de validation de stage.

Cette neuvième édition est conforme à la nouvelle pharmacopée de 1937 et au programme défini par le règlement intérieur applicable dans le ressort de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Après quelques notions préliminaires relatives à la pharmacie en général, au Codex et aux méthodes allopathiques et homéopathiques, l'ouvrage est divisé, comme dans la précédente édition, en quatre parties : *Pharmacie chimique*, dans laquelle figurent, entre autres, quelques pages nouvelles sur des notions de chimie organique, le pH et les colloïdes; *Pharmacie galénique*, divisée en 3 chapitres : opérations générales, médicaments pour l'usage interne, médicaments pour l'usage externe, un 4^e chapitre où les liquides injectables, les médicaments opothérapiques, les ferments thérapeutiques, les vitamines, les sérums et vaccins et les eaux minérales sont très simplement et clairement exposés. Le 5^e chapitre comprend les incompatibilités et la législation des substances vénéneuses.

La 3^e partie traite des *reconnaisances* des médicaments composés, des médicaments chimiques et des drogues simples.

La 4^e partie est formée de notes de *Matière médicale*.

On peut écrire, sans contestation possible, que le manuel de stage en pharmacie de MM. GUILLLOT, à la suite de l'expérience acquise par les précédentes éditions, est actuellement le modèle du genre. Il est assuré de son remarquable et habituel succès, d'abord auprès des stagiaires et ensuite auprès de tous les étudiants désireux de posséder un aide-mémoire sûr à la veille de leurs examens.

M.-M. JANOT.

BURNAND (René). **Les syndromes d'imprégnation tuberculeuse**. Un vol. in-8°, 136 pages. Prix : 27 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1938. — Ce livre aborde l'un des plus grands problèmes médicaux de l'heure présente. Rappelant, dès l'introduction, ce qu'il appelle la tyrannie de la pathologie pulmonaire et des autres localisations tuberculeuses classiques en matière de diagnostic de la tuberculose, l'auteur montre que le concept de « tuberculose maladie générale » n'a pas encore rencontré le crédit qu'il mérite. Pourtant, des observateurs compétents ont admis que beaucoup d'affections,

d'étiologie jusqu'ici indéchiffrable (certains cas de rhumatismes, de « cellulites », de scléroses, de maladies du système nerveux central, et même de maladies bénignes comme l'acné juvénile, et les engelures mêmes) relèvent d'une atteinte bacillaire. Pourtant, les travaux de l'école de CALMETTE et d'autres bactériologistes apportent à ces observations un certain appui par la conception d'un cycle vital du bacille tuberculeux avec stades bien différents de celui que Koch a décrit. Pourtant les travaux de divers anatomistes montrent que le virus tuberculeux, dans certains cas, peut donner naissance à des lésions de type purement inflammatoires, banales. On voit donc qu'il n'est pas contraire à la raison, antiscientifique, d'admettre que la tuberculose est bien plus polymorphe qu'on ne le pense généralement.

Les syndromes non classiques de tuberculose constituent ce que l'auteur appelle les « syndromes d'imprégnation tuberculeuse » et visent particulièrement les formes atténuées, chroniques, de l'attaque de l'organisme animal par les toxines et par les bacilles tuberculeux. Ce sont quelques-unes de ces formes, d'après lui extrêmement fréquentes, que l'auteur décrit dans le livre que nous analysons.

René BURNAND, ancien directeur de sanatorium à Leysin, s'adresse plus particulièrement, par ses observations cliniques, au public médical. Il sera lu, cependant, avec le plus grand profit, par les pharmaciens soucieux de se tenir au courant de l'évolution des idées sur les grands fléaux microbiens.

J. RÉGNIER.

GROENEN (Michel). **Des variations immunitaires aux infections tuberculiniques en fonction du terrain.** Un vol. in-8°, 65 pages, 21 figures radiographiques. Prix : 25 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit. Paris, 1939. — Courte plaquette où sont exposés les très nombreux problèmes qui se posent à l'occasion du développement de la tuberculose pulmonaire.

L'importance de la question du terrain est plus particulièrement soulevée, ainsi que le rôle des sécrétions endocriniennes. L'auteur envisage surtout l'influence de l'atrophie normale du thymus sur la décalcification.

De l'ensemble de ces considérations et de son expérience de clinicien, l'auteur conclut que « neuf ans d'applications ininterrompues d'opothérapie thymique, associée aux sels calciques, ont confirmé pleinement la valeur exceptionnelle de ce traitement biochimique dans tous les cas de décalcification profonde et particulièrement dans la tuberculose ».

J. RÉGNIER.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Pharmacie.

Contribution à l'étude de la boue³activée. MIHAÉLOFF (S.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8° s., 30, p. 13-16. R. CR.

Contribution à l'étude du gonflement du³catgut. RUDERMAN (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8° s., 30, p. 16-34. — Etude du gonflement du catgut dans l'eau distillée, l'alcool à différents titres, certains produits organiques choisis parmi les matières tannantes (formol, tanin, iode, acides gallique et chromique), dans les sels, acides, bases, dans le sang, le sérum sanguin et le corps animal vivant. Les résultats obtenus permettent d'affirmer

que : 1° le gonflement d'un catgut dans le corps d'un animal s'effectue principalement par l'action du sérum de l'organisme; 2° afin de connaître le maximum de gonflement d'un catgut dans le corps d'un animal, il suffit de plonger ce catgut dans du sérum à la température de 37° et d'examiner son diamètre au bout de quarante-huit heures. R. Cr.

Le microdosage de l'alcool éthylique dans les produits pharmaceutiques. La détermination de l'indice chromique. IONESCO-MATIU (Al.), POPESCU (C.) et CONSTANTINESCO (M^{me} O.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 252-263. R. Cr.

Préparation des ampoules de lévulinate de calcium. Tecnica di preparazione delle fiale di levulinato di calcio. BRACALONI (L.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 17, p. 457. — Pour 10 lit. de solution à 5 %, dissoudre 500 gr. de lévulinate de calcium hydraté dans 5 lit. d'eau froide, filtrer au papier dans un récipient de 10 lit.; laver le filtre avec de l'eau distillée, pour avoir un peu moins de 10 lit. de soluté, ajouter 50 cm³ d'acide chlorhydrique normal, compléter le volume de 10 lit. Faire une deuxième filtration sur entonnoir de verre fritté, porosité 2, ce qui donne un liquide très brillant.

Mettre en ampoules de 10 cm³ et stériliser une heure à 100°.

Le pH des solutions ainsi stérilisées est compris entre 6,2 et 6,4.

L'injection intramusculaire est indolore, et l'injection intraveineuse est parfaitement tolérée. A. L.

Toxicologie.

Recherches toxicologiques expérimentales sur le manganèse. LEMOS (A. C.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 206-243. — Les expériences effectuées ont montré la toxicité des sels solubles de manganèse injectés ou absorbés à haute dose; par contre, le bioxyde de manganèse ingéré ou inhalé ne paraît pas avoir d'effet toxique immédiat. L'étude de la répartition du métal dans l'organisme a montré qu'un traitement prolongé amenait une imprégnation des tissus et surtout du cerveau. Un fait important réside dans les hautes teneurs rencontrées dans les petits organes : surrénales, moelle osseuse, testicules, rate, qui peuvent, avec la localisation dans les centres nerveux, expliquer les accidents constatés chez les nourrissons exposés à l'absorption prolongée de quantités importantes de produits manganiques. R. Cr.

Contribution à la toxicologie expérimentale des permanganates de sodium et de potassium. CHÉRAMY (P.) et LEMOS (A. C.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 249-252. — La répartition du manganèse dans les organes est voisine de celle observée dans les cas d'intoxication manganique aiguë; le sel de potassium provoque une imprégnation beaucoup plus marquée; la toxicité des hautes doses de permanganates paraît bien due à l'action caustique du produit. R. Cr.

Emploi de l'acétone comme solvant pour l'extraction des alcaloïdes en toxicologie. CHÉRAMY (P.) et PAPAVASSILIOU (M^{me} M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e s., 30, p. 316-321. — L'extraction des alcaloïdes au moyen de l'acétone dans les viscères est possible et le rendement est supérieur à celui fourni par les techniques classiques. Cette méthode aisée et rapide peut encore être améliorée, surtout dans le cas d'alcaloïdes peu fragiles, en substituant une extraction dans un appareil de Soxhlet à la digestion simple au bain-marie. R. Cr.

*Pharmacodynamie.***Recherches pharmacologiques sur le gluconate de sodium.**

Ricerche farmacologica sul gluconato di sodio. GAJATTO (S.). *Arch. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 1, p. 1. — La dose toxique, par voie endoveineuse, pour le lapin, est de 7 gr., 63 de gluconate de sodium par kilogramme d'animal. La mort survient après un affaiblissement progressif, causé par l'action dépressive du produit sur le système nerveux central. L'activité respiratoire est fortement accrue, mais est suivie d'une dépression tendant à la paralysie de la fonction respiratoire.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur le lactate de sodium.

Ricerche farmacologica sul lattato di sodio. GAJATTO (S.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 1, p. 34. — Le lactate de sodium, injecté dans les veines du lapin, détermine une dépression avec somnolence, paresse musculaire, paralysie générale, puis mort. La dose mortelle est de 5 gr., 09 par kilogramme d'animal.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur le pyruvate de sodium.

Ricerche farmacologica sul piruvato di sodio. GAJATTO (S.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 2, p. 72. — La dose minimum mortelle, pour le lapin, par voie intraveineuse, est de 4 gr., 73 par kilogramme. La mort est causée, surtout, par la paralysie directe du centre respiratoire. Les doses faibles exercent une action excitante sur le même centre, augmentant la pression artérielle.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur le phosphate monosodique. Ricerche farmacologica sul fosfato monosodico. GAJATTO (S.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 3, p. 87. — Par voie intraveineuse, chez le lapin, la dose mortelle du phosphate monosodique est de 4 gr. 48 par kilogramme. La mort est accompagnée de violentes convulsions si elle est rapide; si elle se produit après quelques jours, elle est précédée d'une dépression croissante. Elle est causée surtout par l'intoxication acide, la décalcification intervenant peu. Le chlorure de calcium est un antidote insuffisant. Le phosphate disodique est au moins trois fois plus toxique que le monosodique.

A. L.

Pharmacologie du strontium : action directe sur les centres bulbaires et corticaux. Farmacologia dello stronzio : azioni dirette sui centri bulbari e corticali. BORIANI (A.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 3, p. 105. — Le strontium, mis en contact direct avec les centres bulbaires, exerce, à basse concentration, une action légèrement excitante sur les centres respiratoires et vasomoteurs. A forte concentration, il se produit une forte dépression qui conduit à l'apnée et à la paralysie vasomotrice générale. Le strontium, appliqué localement ou injecté, provoque une notable diminution de l'excitabilité électrique de l'écorce cérébrale motrice.

A. L.

Recherches sur la biochimie du choc insulinique. Ricerche sperimentali sulla biochimica dello shock insulinico. ROMEO (F.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, **68**, n° 3, p. 99. — Dans le choc insulinique, le chlorure de sodium diminue dans presque tous les organes, sauf dans le tissu nerveux. Il semble qu'il s'agit d'une migration de compensation vers le sang,

destinée à maintenir l'équilibre ionique du plasma. L'augmentation des chlorures dans le tissu nerveux, accompagnée de la diminution du résidu sec, causerait les manifestations convulsives qui accompagnent ce choc.

A. L.

Durée de conservation de l'insuline, modifications causées par le temps. Sulla durata di conservazione dell' insulina e sulle modificazioni indotte in essa dal tempo. DE BLASI (R.) et GUELI (U.). *Archivio di Farmac. speriment.*, 1939, **68**, n° 4, p. 123. — L'insuline conservée pendant six ou sept ans peut être utilisée, en cas de nécessité, mais il est bon de contrôler son action sur le patient. Le temps agit favorablement sur l'insuline, en permettant de supporter une glycémie très basse, sans présenter de crise hypoglycémique.

A. L.

Réaction de la pupille aux instillations mixtes d'atropine et de pilocarpine. Comportamento della pupilla per instillazione sull' occhio di soluzioni miste di atropina e pilocarpina. ATZORI (B.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1939, **68**, n° 4, p. 134. — Après instillation sur le globe oculaire d'une solution mixte d'atropine et de pilocarpine, le myosis se produit d'abord, puis la mydriase. Le premier manque lorsque la dose d'atropine est sept fois supérieure à celle de la pilocarpine; la mydriase manque lorsque la dose de la pilocarpine est vingt-cinq fois plus grande que celle de l'atropine.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur le sulfogaïacolate de potassium. Ricerche farmacologiche sul solfogaiaicolato di potassio. BERTINO (Stefano) et PITTOREAU (Quirico). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1939, **67**, n° 6, p. 213. — Le gaïacosulfonate de potassium, bien que moins toxique que le gaïacol, l'est déjà, à faible concentration, sur le cœur isolé de la grenouille, qu'il arrête à concentration forte. Aux doses faibles et moyennes, il accroît la pression artérielle et stimule la fonction respiratoire. Il semble circuler dans l'organisme sans modifications et s'élimine rapidement, en nature, par la voie rénale.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur le gaïacolglycolate de calcium. Ricerche farmacologiche sul guaiaicolglicolato di calcio. SIMON (I.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1939, **68**, n° 6, p. 214. — Ce produit, qui est bien moins toxique que le gaïacol, répond aux mêmes indications pour les affections pulmonaires; en outre, il peut être employé comme sel de calcium, car sa toxicité est un peu inférieure à celle des chlorure, lactate et campho-sulfonate de sodium.

A. L.

Une nouvelle méthode de mesure des actions analgésiques chez l'animal. Recherches chez le chien avec la morphine et quelques dérivés de la morphine. KOLL (W.) et REFFERT (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, 1938, **490**, p. 687-711.

P. B.

Distribution du bromure administré comparativement au chlorure et ses rapports avec les liquides du corps. WALLACE (G. B.) et BRADIE (B. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 214-219. — Les rapports bromure des tissus frais/sérum et celui des chlorures concordent pour tous les tissus excepté pour le cerveau, montrant que ces anions se distribuent d'une manière semblable dans ces tissus. Le bromure comme le chlorure doit donc être réparti principalement, sinon entièrement dans le

liquide extracellulaire sous forme inorganique. La similarité de distribution des chlorures et des bromures rend une relation sélective chimique ou physique des bromures avec les cellules tissulaires improbable. P. B.

Distribution des iodures, des thiocyanates, des bromures et des chlorures dans le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien. WALLACE (G. B.) et BRODIE (B. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 220-226. — Les iodures, les thiocyanates et les bromures se distribuent dans le système nerveux central, suivant le même rapport vis-à-vis des chlorures que dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que dans les autres tissus du corps, ils se distribuent dans le même rapport vis-à-vis des chlorures que dans le sérum. Les iodures, les thiocyanates, les bromures et les chlorures sont donc distribués dans l'eau extracellulaire du système nerveux central en équilibre ionique avec le liquide céphalo-rachidien et non avec le sérum. P. B.

Régression spontanée d'une action pharmacodynamique, malgré l'apport constant de la substance agissante. Action prolongée du chlorhydrate de cocaïne sur la corne du lapin. RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 884-887. P. B.

De l'action du chlorhydrate de cocaïne sur « *Gasterosteus aculeatus* » (épinoche). Influence de divers facteurs expérimentaux. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et SITRI (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 476-478. — La sensibilité des épinoches à l'action du chlorhydrate de cocaïne varie avec la température. L'action de l'anesthésique est d'autant plus grande que la température est plus élevée. L'alcalinité augmente considérablement l'activité du chlorhydrate de cocaïne. Une réaction nettement acide est, par contre, tout à fait défavorable. A température et à pH constants, les temps nécessaires pour obtenir l'anesthésie diminuent quand la concentration augmente, mais ces deux variations ne sont pas proportionnelles. En portant les concentrations en abscisses et les temps nécessaires à l'anesthésie en ordonnées, on obtient une courbe très régulière, dont l'allure rappelle celle d'une hyperbole. P. B.

De l'action du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur « *Gasterosteus aculeatus* » (épinoche). Influence de divers facteurs expérimentaux. RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et SITRI (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 479-480. — Comportement de la novocaïne analogue à celui de la cocaïne vis-à-vis des facteurs étudiés sur l'épinoche. Cependant la température agit plus fortement sur l'activité de la novocaïne que sur celle de la cocaïne et l'activité relative de la solution de la novocaïne diminue d'autant plus qu'elle est moins concentrée. P. B.

Sur l'existence d'une action modératrice de la strychnine et de la brucine sur la moelle. BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 729-732. — Les alcaloïdes des Strychnées, strychnine et brucine, après avoir produit leur effet excitant bien connu sur la moelle, provoquent sur ce centre une action dépressive qui engendre, chez la grenouille, une paralysie momentanée et chez les Mammifères une inaptitude passagère à présenter des convulsions sous l'influence des stimulants médullaires. La conductibilité de la moelle reste intacte; seul le pouvoir excitatoire est aboli. P. B.

Inactivation et élimination de la picrotoxine. DILLE (J. M.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 319-329. — La picrotoxine est rapide-

ment détournée après administration intraveineuse chez le lapin. On peut retrouver des traces d'une substance convulsivante qui doit être de la picrotoxine dans l'urine des lapins dix-huit heures après l'injection intraveineuse d'une dose convulsivante de cette substance.

P. B.

L'action des phénylpropylamines dans l'intoxication barbiturique du cobaye. LUMIÈRE (A.) et MEYER (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 1938, p. 678-680. — L'action de la benzédrine (3-phénylpropylamine) dans l'intoxication barbiturique du cobaye est nettement supérieure à celle de la strychnine surtout après injection intracardiaque. Appliquées par la même voie, l' α -phénylpropylamine et la γ -phénylpropylamine exercent, elles aussi, une action bienfaisante, mais plus faible et plus passagère que celle de la benzédrine.

P. B.

Sur la toxicité des phénylpropylamines. LUMIÈRE (A.) et MEYER (P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 680-682. — L' α -phénylpropylamine et surtout la γ -phénylpropylamine, sont beaucoup plus vite transformées que la benzédrine, dans l'organisme, en une forme non toxique, soit par décomposition, soit par combinaison avec un corps endogène. Ainsi s'expliquent le peu de durée de l'effet presseur qu'elles exercent et leur inefficacité par voie gastrique.

P. B.

Effet du sulfate de strychnine sur les fonctions émotionnelles mimétiques de l'hypothalamus du chat. MASSERMAN (J. H.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, 64, p. 335-354. — L'excitation faradique de l'hypothalamus détermine des réponses végétatives et musculaires périphériques caractéristiques d'un état de rage et de frayeur, mydriase, pilo-érection, hyperpnée, extrusion des griffes, fouettement de la queue, mouvements de griffer et de lutter suivis après la terminaison de l'excitation d'une fuite précipitée. L'injection intrapéritonéale de 0,14 à 0,16 milligr. par kilogramme de sulfate de strychnine détermine une hyperesthésie et augmente l'irritabilité émotionnelle, mais n'abaisse pas sensiblement le seuil et n'augmente pas l'intensité des réactions de l'animal à l'excitation faradique de l'hypothalamus. L'injection de 0,07 à 0,15 milligr. de sulfate de strychnine dans 0,05 à 0,1 c.c. de solution saline directement dans l'hypothalamus, détermine cependant un comportement pseudo-effectif marqué et une augmentation nette des réactions végétatives et autres de l'hypothalamus. La strychnine facilite aussi la réactivité électrique de l'hypothalamus chez les animaux légèrement éthérisés chez lesquels on peut observer une augmentation des réponses vaso-motrices et respiratoires, en particulier quand la drogue est injectée directement dans l'hypothalamus.

P. B.

Convulsions expérimentales chez le rat. SAMPSON (W. L.) et FERNANDEZ (L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 275-280. — Des trois convulsivants picrotoxine, camphre et thuyone, la thuyone est le corps le plus favorable pour l'étude des convulsions expérimentales chez le rat.

P. B.

Sur l'action renforçante des convulsions des doses hypoliminaires d'acide prussique avec la brucine, l'hydrastine ainsi que sur l'action des combinaisons des doses hypoliminaires d'acide prussique avec la coramine et la vératrine. BERGSTERMANN (H.) et KRAUSKOPF (Br.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, 1938, 191, p. 46-54.

P. B.

Sur quelques effets physiologiques de l'atisine, alcaloïde de l'« *Aconitum heterophyllum* » Wallich. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 479-482. — Action adrénalinosthénique et abolition presque totale des effets cardio-inhibiteurs de la faradisation du bout central du vague. P. B.

Action du magnésium sur l'intoxication par l'aconitine. VON HUEBER (E. F.) et LEHR (D.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **189**, p. 25-44. — Suppression de l'arythmie déterminée par l'aconitine, par les sels de magnésium qui permettent au chat en particulier de supporter des doses d'aconitine de 2,5 à 3 fois la dose mortelle. P. B.

Inversion de l'apnée adrénalinique par l'ergotamine chez le lapin. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 631-634. — L'ergotamine inverse l'apnée adrénalinique chez le lapin comme chez le chien; l'yohimbine, au contraire, l'inverse bien chez le chien, mais ne l'empêche pas chez le lapin. P. B.

Sur un curieux cas d'inversion des effets presseurs de l'adrénaline. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 1416-1418. — Etude d'un cas d'inversion momentanée, chez le chien, des effets presseurs de l'adrénaline, après injection intraveineuse d'alcool éthylique à 35 %.

P. B.

Sur l'action vasomotrice rénale de l'éphédrine. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 153-155. — A dose moyenne : vasoconstriction; à dose plus forte : vasodilatation. P. B.

Activités hypnotiques relatives et toxicités des huit isomères de l'amylurée et des acides 1-amyl-5, 5-diéthylbarbituriques correspondants. HJORT (A. M.), DE BEER (Edw. J.) et FASSETT (D. W.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 79-84. P. B.

Renforcement du sommeil et de la narcose par les colorants. KONZETT (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **188**, p. 349-359. — Chez le rat, un traitement préalable par de faibles doses non toxiques de colorants liposolubles (bleu d'alizarine S, bleu de méthylène, rouge neutre) renforce considérablement l'action des hypnotiques (chloral, paraldehyde, luminal, évipan), les doses hypoliminaires chez l'animal normal devenant actives après ce traitement. Les colorants seuls ne présentent aucune action hypnotique ou narcotique. Renforcement de l'action de l'évipan chez le lapin également par le bleu d'alizarine S. Le rouge Congo non liposoluble est inactif à ce point de vue. P. B.

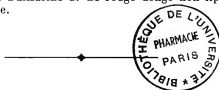


TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLVII

(1940)

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
L'abréviation (an.) indique que l'article mentionné est l'analyse bibliographique
d'un ouvrage nouveau. — L'abréviation *Phytr.*, suivie d'un nombre en chiffres italiques
renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phytopharmacie*.

	Pages.		Pages
A			
Absence illégale du pharmacien ..	41	Acides mycoliques α et β	109
Académie de Médecine. Prix ..	43, 129	— phosphatidiques complexes des	
— —, Conseils pour l'allaitement et		bacilles tuberculeux	109
l'alimentation	109	Acidité volatile de certains vins ..	34
— —, Bureau pour 1941	128	Aconit. Alcaloïdes de l' —	174
— des Sciences. Prix	43, 129	—, Teinture d' —	106
— —, Discours du prof. BÉRAL	37	Aconitine. Intoxication par l' — ..	329
— —, Bureau pour 1941	128	Aconitum heterophyllum. Atisine.	329
Acétaldéhyde et adrénaline	279	Actions toxiques potentielles	277
Acétate d'éthyle dans les vins	173	Adrénaline. Apnée adrénalinique ..	329
— de désoxycorticostérone	135	—, Inactivation de l' —	279
Acétone. Emploi comme solvant ..	324	—, Inversion des effets presseurs de	
Acétylcholine et dérivés de la mor-		l' —	329
phine	25	— et membrane nictitante	277
— et dihydrooxycodénone .. 25, 75,	144	—, Précurseurs physiologiques	215
—, Antagonisme — atropine	112	Afrique occidentale. Où en est l' —	
Acétyl- β -méthylcholine	112	— française (an.)	103, 78
Acide acétique et ac. périodique ..	276	Agar-agar en diététique	133
— aldobionique de graine de lin.	173	— contre les diarrhées	133
— ascorbique. Résistance à la cha-		Alcalinothérapie et calculs	131
leur	110	Alcaloïdes. Extraction des —	324
— — et avitaminoses	176	—, Action des hyposulfites	105
— cyanhydrique. Convulsions par		— de l'aconit	174
renforcées par la brucine, etc.	328	— de l'ergot	173
— —, Caractérisation	285	— de la staphysaigre	174
— dihydrolysergique	173	— de la vératrine	174
— gallique pour doser le fer	276	Alcool en injections intraveineuses.	191
— glycuronique et urochrome	214	—, Microdosage	324
— hippurique. Dosage colorimétri-		— cétylique en pommades	217
que	214	Aldéhydes des huiles essentielles ..	175
— lactique et ac. périodique	276	— oxydés par l'ac. périodique	276
— mandélique. Identification	274	— dérivés de la pomme	85
— —, réactif des sels cuivriques ..	275	Alimentaires. Réglementation des	
— nucléinique de la levure	275	denrées —	34, 82
— périodique. Action sur divers		Alimentation. Rationnement	409
acides organiques (I et II)	276	— et hygiène en période de restric-	
— phénylglycolique (mandélique),		tions (an.)	420
—	274, 275	Allaitement. Conseils pour l' — ..	409
— propionique et ac. périodique ..	276	Allantoïne. Assimilation de l' — ..	108
— pyruvique dans le muscle	111	Allocations familiales	426
— — et ac. périodique	276	Amelanchier vulgaris. Hétérosides.	275
Acides alcaloïdo-thiosulfoniques ..	105	Amides. Synthèse dans les feuilles.	173
— amyl-diéthylbarbituriques	329	Amidon de <i>Cochlospermum</i>	275
— α -cétoniques	272	Amidons solubles	110
		p.-aminoacétophénone diazotée ...	46

	Pages		Pages.
Bore dans le sol	107	Chlorure de chlorovinylarsine....	107
Boue activée	323	— de potassium radioactif	111
Bouillies. Mouillabilité des —		Choc insulinique	325
PHYT. 1		Chocolat et déséquilibre alimentaire.	387
Bouillie phospho-cuprique. PHYT. 9		Cholate de sodium. Action disper-	
Bouleau blanc. Glucoside nouveau.	270	sive sur le cholestérol.....	225
Bradycardie primaire par la mor-		Cholestérol dans les pommades....	217
phine	280	—, Action combinée de la lécithine	
Brome. Brûlures dues au — (an.).	44	et des sels biliaries	225
Bromonaphtalène et caryocinèse ..	175	Choline et muscle de sangsue.....	279
Bromure. Répartition analogue à		— -estérase et éserine.....	112
celle des chlorures	326,	Chou. Leucylpeptidases du —.....	174
— de propyle. Anesthésie.....	219	Chromatographie à deux dimensions.	49
Brucine. Action sur la moelle	327	Chrome. Solutions nitro-chromi-	
— associée à C N H	328	ques	273
Brûlures par le brome (an.).	44	Chronique théâtrale.....	24, 45
		Cigarettes. Pouvoir filtrant.....	48
C		Cinchona-Ledgeriana au Congo	
Cadinènes et cadinol.....	272	belge	94
Caesioside. Hydrolyse du —	275	Cire du bac. tuberculeux aviaire...	109
Calciférol. Action chez les rats....	110	Cocaine. Passage à travers la	
Calcium ionisé dans le lait.....	111	cellophane	72
—, Pharmacologie	221,	—, Action sur le muscle	278
Calculs urinaires par les alcalins.	131	—, Action vaso-constrictrice	278
Campho-sulfonate de calcium....	217	— et cornée du lapin	327
Camphre de n'gai	86	— et adrénaline.....	279
Cannabis comme stupéfiant	135	—, Détoxication	279
Garbinols et cétones para-méthoxy-		—, Action sur les épinoches	327
phénylbutyliques	271	— et ovalbumine	279
Carbone dans les feuilles vertes	173	— et <i>Ascoidea rubescens</i>	277
Carie du blé. Traitements. . PHYT. 18		— et <i>Elodea canadensis</i>	277
Caryocinèse végétale	175	—, Réaction colorée	274
Catgut. Gonflement du —	323	Coccarboxylase	46
Cerveau. Chaleur dans le —.....	220	Cochenilles des arbres fruitiers.	
— du rat et narcose	321	PHYT. 20	
Cévine. Déshydrogénation de la —.	174	Cochlospermum tinctorium	275
Chalchupa du Guatemala.....	176	Cochylis de la vigne	PHYT. 15
Chaleur dans les différentes parties		Codéine et dérivés. Effets toxiques.	280
du cerveau	220	Cœur de grenouille et dérivés	
Champignons. Asparaginase chez		azotés du phénanthrène.....	280
divers —	258,	— de tortue et barbituriques.....	224
— hyperparasites	PHYT. 15	Colchicine et caryocinèse	175
Chanvre indien en Amérique	135	— et embryon de poulet.....	175
Chats. Action du mécholyl.....	112	— et <i>Photobacterium phospho-</i>	
—, Effet du sulfate de strychnine.	328	reum	109
Chauve-souris contre les mousti-		Colibacille. Présence d'asparaginase.	268
ques	PHYT. 13	Colorants, sommeil et narcose	329
Chiens pour l'essai de la digitale..	48	Colorimétrie de l'acide hippurique.	214
Chimie. La — et les services qu'elle		— de l'œstriol	213
a rendus au siècle dernier.....	37	— de l'ac. nucléinique	275
—, Traité de — pharmaceutique		— photométrique	107
(an.)	320	— des nitrates	273
Chirurgie. La — de la douleur (an.).	142	— des phénols	274
Chloral. Recherche du —.....	281	— des sels ferriques	276
Chloralose. Recherche du — en		— des sulfamides	276
présence des barbituriques.....	281	Combat. Le — contre les ombres	
Chlorhydrate de para-aminoben-		(an.)	47
zoydiéthyl-amino-éthanol 15, 20,		Comité d'hygiène de la S. D. N.	
.....	69, 72, 135,	Standardisation biologique	66
.....	327	— consultatif d'Hygiène	129
Chloronaphtalène et caryocinèse....	175	— des recherches scientifiques...	13
Chlorures. Répartition comparée		— scientifique du ravitaillement...	109
des — dans les tissus	326, 327	Commissariat à l'Economie na-	
		tionale	35

	Pages.
Commission supérieure des soins médicaux et pharmaceutiques ...	36
Conférences préliminaires au stage en pharmacie	103
— préparatoires au concours de l'Internat	109
Confiseries pharmaceutiques	129
Congo belge. Culture des quininas	94
Congrès. V ^e — de l'Union thérapeutique internationale	34
—, XXXIV ^e — américain de Chimie biologique	85
" Connais tes ennemis ". II	8
Conseils pour l'allaitement et l'alimentation	109
Conseillers sanitaires techniques.	129
Constitution chimique et activité physiologique	218
Convulsions expérimentales chez le rat	328
Convulsivants. Pharmacodynamie.	328
Coramine et barbituriques	224
— associée à C N H	328
— et réflexes respiratoires	280
Cornée du lapin et cocaïne	327
Corps cétoniques dans le muscle.	87
Corynanthéine. Toxicité comparée.	33
Corynanthine. Toxicité comparée.	33
Crapaud. Titrage du venin de —.	94
Création. Interdiction	109
Croissance et magnésium	113
Crossopteryx febrifuga	195
Crossoptine. Sur la —	194
Cuisine et restrictions (an.).	120
Cuivre et acide mandélique.	275
Cupferron	319
Curare. Composition	176
Cyanogène. Caractérisation des composés du —	285
Cyanose par la sulfanilamide	218
Cyclopropane et hypnotiques	220
— comparé à l'éther	221

D

Décret du 29 novembre 1939. Prophylaxie des maladies vénériennes.	15
— du 16 décembre 1939, relatif à la protection contre les substances toxiques	30
— du 20 mai 1940, renforçant le contrôle des sérums et vaccins.	58
— n° 105, pour des auto-vaccins et produits d'origine biologique.	81
— du 2 décembre 1940, relatif à la vente des sulfamides et azoïques.	126
— loi du 16 décembre 1939, relatif au diagnostic biologique de la grossesse	60
Dégénérescence gommeuse de la pomme de terre	10
Déhydroisoandrosterone. Spectres.	108
Delphinine et oxodelphinines.	174

Denrées alimentaires. Réglementation	34, 82
Dépression par barbituriques.	222, 224
Dérivés glycuroniques. Recherche.	283
Déséquilibre alimentaire. Chocolat et —	287
— lipidique du pigeon	154, 215
—, Ajitainosés et —	321
Désoxycorticostérone	135
Diabète. Le — (an.).	94
Diagnostic biologique de la grossesse	60
Dialyse à travers la cellophane.	15, 20
Diarrhée infantile. Traitement	133
Diaspis pentagona	22
Dichlorazodicarbonamidine	181
Dicyandiamidine	183
Diéthylstilboestrol et embryon de poulet	175
Digitale. Action sur le muscle ventriculaire de grenouille	48
—, Standardisation de la —	48
Dihydrooxycodéinone et acétylcholine	25, 75, 144
Diméthyllysine	45
Dinitrocyclohexylphénol.	21
Distinctions honorifiques	128
Dioxyphénylalanine et adrénaline.	215
Dioxytriazines. Préparation	272
Doryphore. Lutte contre le —	5, 6
Douleur. La chirurgie de la ..	130, 142
—, La victoire sur la —	140
Droguerie. Syndicat général.	36

E

Eau potable. Dosage des nitrates.	273
Eaux. Pollution et purification.	112
Ecole du Service de Santé militaire	36
Economie nationale. Haut Commissariat à l' —	35
Elixir de terpine. Préparation	80
Elodea canadensis et cocaïne	277
Embryon de poulet	175
Emulsions huileuses pour traitement des arbres fruitiers ..	21
Emulsionnants en pharmacie.	216
Encéphale. Dosage du bromure de propyle	219
Encéphalographie des narcotiques.	223
Enfant. Alimentation de l' —	109
Ephedra de l'Afrique du Nord.	211
Ephédrine. Action vaso-motrice rénale de l' —	329
Epinard. Leucylpeptidases de l' — ..	174
Epinoche. Sels anesthésiques et — ..	277, 327
Ergot. Alcaloïdes de l' —	173
Ergotamine et apnée adrénalinique.	329
Ergotisme. L' —	130
Erigeron canadensis	203
Erythrophleum guineense	79

	Pages.		Pages.
Eserine et choline-estérase.....	112	G	
— et muscle de sangsue	75	Gaïacolglycolate de calcium	326
Essence de cadier.....	271	Gallate d'éthyle. Formation de	108
Estérase. (Voir : <i>Choline-estérase</i>).....	112	— —	327
Estomac. Effets de la prostigmine et de l'atropine	47	Gasterosteus aculeatus	216
Ether. Anesthésie par l' —	221	Gel de silice pour pommades	272
— et réflexes respiratoires	280	Genévrier et oxycèdre	33
— acétique (Voir : <i>Acétate d'éthyle</i>).....	173	Gérances d'officines par les étudiants	176
Etudes phytothérapiques en Italie.....	77	Glandes endocrines. Acide ascorbique	14
Etudiants. Secours universitaires.....	97	Gleditschia triacanthos. Albumen ..	35
— A nos —	33	Globules blancs. Médications des —	276
— en pharmacie. Gérances d'officines.....	87	— rouges et quinacrine	215
— Les — — et la guerre.....	277	Glucides. Régulation des —	325
Eucaïne et membrane nictitante.....	75	Gluconate de sodium Pharmacologie.....	177
Eucodal	15	Glucose. Analyse en mélange	176
Eudémis et Cochylis..... PHYT.	224	Glutathion réduit. Dosage	176
Evipal. Effets de l' —	222	— et glyoxalase	171
Evipan. Narcose à l' —	222	Gluten Dosage du —	110
— Effets de l' —	59	Glycémie et venin de cobra	172
Examens sérologiques (Décret).....		Glycérine. Dosage dans le vin	174
		Glycogène des grains de maïs	176
F		Glyoxalase et glutathion réduit	12
Facteur W et vitamine B ₆	47	Gomme d'Acacia decurrens	13
Faculté de Pharmacie de Montpellier. Jubilé universitaire du doyen ASTRUC.....	101	— de merisier	46
— de Nancy. Thèses soutenues en 1938	37	Gorgonine	271
— de Paris. — Prix de la —	13	Goudron d'oxycèdre	267
— — — Examens	84	Graines. Recherche de l'asparagumse.....	47
— — — A nos étudiants.....	97	Graisses. Métabolisme des —	279
— — — Conférences préliminaires au stage en pharmacie	103	Grattage déclenché par la morphine	60
— — de Strasbourg. Nomination.....	65	Grossesse. Diagnostic biologique ..	16
Farine. Dosage du gluten	171	— — — Gérances d'officines	11, 33
— Recherche du maïs	172	— Les étudiants en pharmacie et la —	87
— Recherche des oxydants	172	— Utilisation des pharmaciens en temps de —	5
Farines panifiables. Décret	82	Guide thérapeutique du médecin praticien (an.)	47
Fer. Dosage colorimétrique.....	276		
Fermentations. La chimie des — (an.).....	321	H	
Feu Saint-Antoine	131	Hectine. Dosage de As.	64
Feuilles. Chimie des —	173	Hémoglobine et pigments pyrroliques	111
Fibrinogène. Coagulation du —.....	110	Hétérosides d'Amelanchier vulgaris.....	275
Fistulina hepatica. Arabitol.....	108	Hirondelles contre les moustiques.....	12
Floridées. Un glucide des —	108		PHYT.
Fluorures et coagulation	110	Histidine et croissance	45
Français, n'oublions pas	1	Histoire de la Pharmacie : Département de la Somme	104
Froid. Influence de la vitamine C.	217	Hôpitaux de Paris. Internat	108
Fromages. Dosage de matière grasse	173	Hormone cortico-surrénale	135
— Dégradation des protides	173	Hormones sexuelles. Etalonnage ..	67
— Taux de matière grasse	31	Huile de foie de morue. Pommades et suppositoires	216
Fructa de lobo.....	209	— — Pansements à l' —	132
Fusarium cæruleum (= violaceum)	11	— pyrogénée de cadier	273

	Pages.
Huiles essentielles et fonction anti-oxygène	175
Huîtres. Les — de consommation (an.)	211
Hydrastine associée à C N H	328
Hydrogène sulfuré en solution	273
Hydroxylamine formée par réduction des sulfamides	254
Hyperglycémie par venins de serpents	110, 219
Hyperthermie et hypothermie. Influence sur l'anesthésie par bromure de propyle	219
Hypervitaminose K	218
Hypnotiques. Qualités anesthésiques de quelques —	220
— barbituriques	222, 329
Hypodermothérapie (an.)	43
Hypophyse et mélanophores	223
— antérieure. Activité de l' —	110
Hyposulfite double d'Ag. et de Na.	105
Hypothalamus du chat. Effet du sulfate de strychnine	328
Hypothermie et anesthésie	219

I

Immersion. Influence du milieu sur l'anesthésie	219
Immunité et tuberculose	323
— contre le tétanos	109
Importations de produits agricoles.	32
Indice chromique résiduel	216
— — de l'alcool	324
Insectes auxiliaires de la défense des cultures	PHYT. 14
Inspecteurs généraux de la Santé publique	408
Installations mixtes sur l'œil	326
Institut Pasteur. Fonctionnement.	85
— de Pharmacie d'Istanbul. Nomination	65
Insuline. Choc par l' —	325
—, Conservation de l' —	326
Intendance. Pharmaciens auxiliaires chimistes de l' — 7, 51, 61	
Interdiction de création d'établissements commerciaux	409
Internat en pharmacie des Hôpitaux de Paris. Concours annoncé.	408
Iode du sang	47
Iodo-bismuthate de quinine. Analyse	273
Iodures. Répartition des —	327
Isotopes pour l'étude du métabolisme	111, 112
Italie. Plantes médicinales	76
—, Exercice de la pharmacie	414

J-K

Journée de la normalisation	65
Jubilé universitaire du doyen AS-TRUC	404
Juniperus Oxycedrus (an.)	271

Jus de fruits et de légumes	213
Kératines. Amino-acides des —	46
Kermès des arbres fruitiers .. PHYT.	21

L

Laboratoires de l'Intendance, 7, 51, 61	
Lactate de sodium. Pharmacologie.	325
Lactoflavine chez l' <i>Aspergillus niger</i>	109
Lactone. Fonction — et propriétés purgatives	218
Lait. Conservation des échantillons.	213
—, Mg et Ca ionisés dans le —	111
—, Passage des sulfamides	248
—, Faites bouillir le —	109
Laits altérés ou coagulés	213
—, Conservation des échantillons ..	213
Lapin. Inactivation et élimination de la picrotoxine	327
—, Apnée adrénalinique	31
Laurier-cerise. Suc des feuilles	275
Lécithine. Action sur le cholestérol.	225
Lectures au coin de l'âtre 447, 438	
Légion d'honneur	428
Leucylpeptidases d'extraits végétaux	174
Lévilinate de calcium	324
Lévulose. Analyse en mélange	177
Levure. Acide nucléinique	275
Levures. Asparaginase des —	263
Lewisite. Détection de la —	107
Liane-quinine (<i>Tinospora</i>)	158
Ligue nationale de lutte contre les ennemis des cultures	PHYT. 4
Lin. Graine de —	173
Lipides du bac. tuberculeux	109
Liquide d'ascite. Sulfamides	248
— céphalo-rachidien. Passage des dérivés sulfamidés	246
— —, Distribution des iodures, thiocyanates, bromures, etc.	327
Liste des marques publiées	
16, 41, 68, 145, 437	
Litharge. Analyse de la —	273
Lixiviation. Etude de la — (an.) ..	106
Lois du 24 et du 25 novembre 1940, rendant les vaccinations obligatoires.	430
Lupins sans alcaloïdes	187
Lutte contre les moustiques. PHYT.	12
— contre les rats	PHYT. 7
Lutte biologique contre les ennemis des cultures	PHYT. 14
Lysine et croissance	45

M

Magnésium et croissance des organismes	113
—, <i>Aspergillus</i> carencé en —	109
—, Sels de — dans l'intoxication par l'aconitine	329
— et système nerveux	221
— ionisé dans le lait	111

	Pages.		Pages.
Officines. Absence illégale	41	Phénanthrène. Dérivés azotés du — ..	280
— Gérances d' —	33	Phénols. Dosage colorimétrique ...	274
Ombres. Le combat contre les —		Phénylpropylamines et intoxication	
(an.)	47	barbiturique	328
Opiums d'Iran	29	— Toxicité	328
Organisation de la profession	73	Phosphate monosodique. Pharmacologie	325
Ovalbumine et cocaïne	279	Phosphatides complexes des bac-	
— et morphine	280	tuberculeux	109
Oxodelphinine	174	Phosphore. Action thérapeutique	
Oxonitine. Formation d' —	174	du — (Congrès)	15, 35
Oxydants dans les farines	172	— chez les rats rachitiques	112
Oxydation chronique	273	— des végétaux [I et II] (an.) ...	319
— par l'acide periodique	276	Photobacterium phosphoreum	109
Oxydimorphine dans les tissus	279	Photomètre photo-électrique	107
Oxygénothérapie (an.)	169	Phyllicine et barbituriques	224
		Picéoside de l'amelanchier	275
P		Picrate de cadalène	272
Paeonia officinalis. Gallate d'éthyle.	108	— de lithium. Réactif au — ..	285
Pansements à l'huile de foie de		Picrorétine (de la liane-quinine) ..	158
morue	132	Picrotoxine chez le lapin	327
Papaine cristallisée	174	Pigeons. Synthèse de la graisse ...	47
Para - aminobenzoyldiéthylamino		— Déséquilibre lipidique	154, 215
éthanol. Dialyse du —, 15, 20, 69,	72	Pigments pyrroliques ingérés	111
— Mesure du pouvoir anesthésique.	135	Pilocarpine. Instillations mixtes de	
— Sels de —	135, 277, 278,	—	326
Paralysie respiratoire	310	Pinique-pinique de Colombie	176
Peau. Mesure des anesthésies	140	Plantes alimentaires, condimen-	
Pêcher. Le puceron gris et les au-		taires, oléifères, etc., de France	
tres ennemis du —	PHYT. 3	(an.)	72
Pectino-agar contre les diarrhées.	134	— médicinales. Les — de France,	
Pentobarbital	224	leur récolte et leur emploi (an.) ..	72
Pentothal sodique	224	— de France. Planches en cou-	
Pépino ou guayavos	209	leurs	143
Percaïne. Détoxication	279	— Commerce des — —	41
— Passage à travers la cellophane.	72	— en Italie	76
Pernanganates. Toxicologie	324	Poisson. Anesthésie par le bromure	
Pernoctone et avertine	222	de propyle	219
Perse. Sur les opiums de —	29	Polysiphonia. Un glucide des — ..	108
Pharmacie. Loi du 16 août 1940,		Pommades. Excipient pour —	216
concernant l'exercice de la — ..	37	— d'h. de foie de morue	216
— Exercice de la — en Italie	141	Pomme. La — et aliments dérivés ..	85
— Les produits aromatiques utili-		Pomme de terre. Dégénérescence	
sés en — (an.)	23	gommeuse	PHYT. 10
Pharmacien. Le — industriel	121	— Origine	208
Pharmaciens. Utilisation en temps		Potassium. Absorption et excrétion.	111
de guerre	5	Poulet. Embryon de —	175
— Absence illégale	41	Pouls. Ralentissement par la mor-	
— La situation des — mobilisés ..	49	phine	280
— Assurance « responsabilité civi-		Prix de l'Académie de Médecine. 13,	129
le » des — mobilisés	53	— de l'Académie des Sciences .. 13,	129
— auxiliaires. Situation des — ..	62	— de la Faculté de Pharmacie de	
— Conditions requises pour leur		Paris	13
nomination	64	— de la Société de Pharmacie	14
— chimistes de l'Intendance,	7, 51,	Problèmes actuels de Biologie (an.)	168
— militaires. Honorariat, 20, 44,	71, 93,	Procaïne. Action sur le muscle ...	278
— de réserve,	18, 44, 69,	Produit 146 R. P.	241
— de la Marine	43	— 693 M. B.	241
— des troupes coloniales, 17, 43, 74,	116	— 1162 F.	251
Pharmaciens-chimistes de la Mari-		— 2.090 R. P.	240
ne	17, 42, 69,	Produits antisyphilitiques. Fourni-	
— Corps civil de — — —	130	ture	69
		— aromatiques utilisés en phar-	
		macie	23

[illegible]

	Pages.		Pages.
U		Venin de crapaud. Titrage	94
Union thérapeutique internationale (Cinquième assemblée, mars 1940),	15, 34	— de serpents. Hyperglycémie	219
Université de Nancy [Voir : <i>Thèses</i>].	37	Vératrine associée à CNII	328
— de Paris. Recteur de l' —	408	—, Alcaloïdes de la —	174
Urée. Dosage de l' —	277	Vergerette du Canada	203
Urines. Recherche des barbituriques, du chloralose et du chloral	281	Vessie. Action du mécholyl	112
—, Dosage de la nicotine	214	Vigne. Essais de mouillabilité du sa- von et des bouillies	PHYT. 2
—, Élimination de la picrotoxine.	327	Vin. Analyse chromatographique ...	213
—, Produits gonadotropes	110	—, Dosage de la glycérine	172
—, Passage des sulfamides	249	—, Dosage de l'arsenic	172
—, Dosage de la thiamine	215	—, Dosage de l'acétate d'éthyle ...	173
Urochrome. Acide glycuronique et —	214	—, Du — et son utilité	41
Utérus de lapine et barbiturates ..	224	Vins. Essais physiques des — (an.).	44
		—, Etude des — (an.)	212
V-Y		—, Règlementation	31
Vaccins. Contrôle des sérums et —.	58	Virus vaccinal. Inoculation intra- dermique	109
—, etc. Autorisations	81	Vitamine B. Complexe — —	47
Vaccinations obligatoires	130	Vitamines B et synthèse des grai- ses	47
Valine dans les régimes	46	Vitamine B₁. Dosage	46
Vanée de l'artichaut	PHYT. 17	— [Voir aussi : <i>Thiamine</i>]	214
Venin de cobra et glycémie	110	Vitamine B₂. Préparation	174
		Vitamine C. Synthèse et excrétion par le rat	214
		— —, Influence sur les affections dues au froid	217
		— —, Résistance à la chaleur	110
		Vitamine D et phosphore	112
		Yohimbine. Toxicité comparée	33

ERRATA du Tome **XLVII** (1940)

- Page 46, ligne 33. — *Lire* : BLOCK (R. J.), [au lieu de Bloch].
 Page 47, ligne 38. — *Lire* : LAUER (B. R.) [au lieu de E. R.).
 Page 79, (bas). — *Lire* : FRANÇOIS (Georges), [et non E.).
 Page 280, ligne 33. — *Lire* : BAXTER (J. H. jr) [et non (J. N.).
 Page 328, ligne 20. — *Après* : MASSERMAN (J. H.), *ajouter* : et HAERTIG (E. W.).

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
Les titres des mémoires originaux insérés dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en italique.

L'abréviation PHYT., suivie d'un nombre en chiffres italiques renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phytopharmacie*

	Pages.		Pages.
A			
ABELLE (Jacques). — Pansements à l'huile de foie de morue.....	132	BEAUBAIRE (Henriette). — Répartition et activité de l'asparagine dans le règne végétal.....	256
ALLINNE (Madeleine). — [Voir GOURNAY (J.-J.), MOLITOR (Pauline) et —]	240	BEAUQUERNE (Lucienne) et VIALARD-GOUDOU (André). — Principe amer de la liane-quinine.....	158
AMSLER (C.). — [Voir MATSCHULAN (G.) et —]	280	BEER (E. J. DE). — [Voir DE BEER (E. J.), HORT (Axel M.), etc.]	220, 222
ANDERSCH (Marie). — [Voir FAY (M.), — et KENTON (M. B.)] (I et II).....	221	— — [Voir HORT (A. M.), — et FASSETT (D. W.)].....	329
ANDERSON (R. J.) et CREIGHTON (M. M.). — Cire du bac. tuberculeux aviaire.....	109	BÉHAL (Aug.). — Discours à l'Académie des Sciences.....	37
ANTONINI (Joseph). — Médaille des épidémies.....	33	BENDER (Xavier). — Nécrologie.....	107
ARDOINT (Pierre). — [Voir CAHEN (Raymond) et —].....	110	BENEDICENTI (A.). — [Voir SABATINI (G.) et —].....	77
ASTRUC (A.). — Jubilé universitaire.	101	BERG (Clarence P.). — [Voir TOTTER (John R.) et —].....	45
ATKIN (Lawrence), SCHULTZ (A. S.) et FREY (Charles N.). — Dosage de la thiamine par fermentation.....	214	BERGER (Julius) et JOHNSON (Marvin J.). — Leucylpeptidases du malt, du chou, etc.	174
ATZORI (Benedetta). — Instillations mixtes sur la pupille.....	326	BERGSTERMANN (H.) et KRAUSKOPF (Br.). — Convulsions par CNH et autres.....	328
AUGIER (Jean). — [Voir COLIN (H.) et —].....	108	BERTINO (Stefano) et PITTORRU (Quirico). — Pharmacologie du sulfogaiacolate de potassium.....	326
B		BERTRAND (Didier). — Le molybdène chez les végétaux.....	108
BACHMAN (Carl). — Réaction colorée pour l'œstriol.....	213	BERTRAND (Gabriel). — Nomination. — et SILBERSTEIN (L.). — Teneur du sol en bore.....	107
BALLS (A. K.) et LINNWEAVER (Hans). — Papaine cristallisée.....	174	— et VLADESCO (Radu). — Hyperglycémie par venins de serpents.	110, 219
BARBOUR (Henry G.), PORTER (Janet A.) et SEELYE (Joyce M.). — Stimulation par la morphine.....	280	BERTRAND (Ivan). — [Voir LECOQ (Raoul) et —].....	287
BAXTER (James H. ^{1er}). — [Voir ROBINS (B. H.), — et FITZHUGH (O. G.)].....	221.	BESLIER (Pierre). — La pharmacie en Espagne. Son histoire, ses lois, ses règlements. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938.....	37
— — [Voir ROBINS, FITZHUGH et —].....	280	BIGALLI (D.). — [Voir CANNERI (G.) et —].....	171
BAYER (Gustav) et WENSE (Theodor). — Inactivation de l'adrénaline....	279	BINET (Léon). — Comment les idées viennent aux biologistes.....	40
BAZIN (M ^{lle} Suzanne). — [Voir RÉGNIER (J.), DAVID (Robert) et —].	277	BLASI (Raffaele DE) et GUELI (U.). — Conservation de l'insuline.....	326
BEAUDIMENT (R.) et RIVOALEN (P.). — La neutralisation des huiles de chaulmoogra.....	15	BLOCK (Richard J.) et BOLLING (Diana). — Amino-acides des kératines.....	46
		BOISSON (M ^{lle} Renée). — [Voir FLEURY (Paul) et —].....	276

	Pages.		Pages.
BOLLING (Diana). — (Voir BLOCK (R. J.) et —)	46	CANAL (Henri). — [Voir GORIS (Albert) et —]	108
BOLLMAN (J. L.) et FLOCK (E. V.). — Acide pyruvique dans le muscle en travail	111	CANNERI (Giovanni) et BIGALLI (D.). — Dosage des pyrèthrine	171
BONAINÉ. — [Voir VOIRET (E.-G.) et —]	213	CARBONESCO (G.). — Sensibilité d'un muscle lisse à l'adrénaline	277
BORDRON (Louis). — L'ergot de seigle. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37	CARCOPINO (J.). — Nomination	108
BORIANI (A.). — Action bulbaire et corticale du strontium	325	CARR (C. J.) et FORMAN (S. E.). — Sucres-alcools (XX)	111
BOUCHER (Paul). — Etude des troubles de la glycorégulation. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37	CATTET (Marie-Madeleine). — Carburés cancérigènes. Etude du méthylcholanthrène. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
BOULAYE (G.). — Utilisation des pharmaciens en temps de guerre	5	CAVIER (R.). — [Voir VALETTE (Guillaume) et —]	225
BOUTARIC (A.) et ROY (M ^{me} Madeleine). — Protéines sériques et bilirubine	176	CHARONNAT (Raymond). — <i>Histoire du marron d'Inde et du marronnier</i>	290
BOVET (Daniel). — [Voir MEUNIER (Paul), HINGLAIS (H.), et DREYFUSS (A.)]	218	CHAYOT (Pierre). — Nouvelle méthode d'analyse des poudres végétales. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
BRACALONI (Lorenzo). — Ampoules de campho-sulfonate de calcium	217	CHÉRAMY (Paul) et LEMOS (A. C.). — Toxicologie des permanganates	324
— Ampoules de lévulinat de calcium	324	— et PAPAVALSILIOU (M ^{me} M.). — Acétone comme solvant en toxicologie	324
BRANLY (Edouard). — Nécrologie	64	CHEVALIER (Aug.). — Les <i>Solanum</i> cultivés venus du Nouveau Monde	207
BRASSEAU. — Question posée au ministre	61	CHEVALLIER (André). — Prix MONTYON	43
BRÉARD (Paul). — La sécrétion lactée chez l'homme et les animaux. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37	— PTIX JANSSEN	129
BRÉMONT (E.). — [Voir FABRE (J. H.) et —]	172	CHEYMOL (Jean). — [Voir HAZARD (R.), et QUINQUAUD (Alfred)]	329
BRESSON (André). — [Voir DASTUGUE (G.) et —]	25	— — Nomination	129
— — [Voir DASTUGUE (Gaston), et GANDOUR (Mounir)]	144	CROUCROUN (M ^{me} Nine). — Antigène sensibilisant du bacille tuberculeux	109
BRODIE (B. B.). — [Voir WALLACE (G. B.) et —]	326	CHRISTMAN (Cl. C.). — [Voir TIPSON (R. S.), et LEVENE (P. A.)]	173
BRUEL (Léon). — [Voir LECOQ (Raoul) et —]	191	CLÉMENT (Bernard). — Le test d'activité tissulaire et son application à l'appréciation du métabolisme basal. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
BRUNEL (Arthur) et ECHÉVIN (Robert). — Assimilation de l'allantoïne	108	COCKRILL (J. R.). — [Voir MULINOS (M. G.) et —]	48
BRUNO (Albert). — Une nouvelle formule de bouillie cuprique PHYT	9	COHN (W. E.) et GREENBERG (D. M.). — Vitamine D et phosphore	112
BRYANT (G. W.), LEHMANN (G.) et KNOEFEL (P. K.). — Nerf moteur et Ca-Mg	221	— — [Voir JOSEPH (M.), et GREENBERG (D. M.)]	111
BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (Ch.). — Action modératrice de la strychnine et de la brucine	327	COLIN (Henri) et AUCIER (Jean). — Un glucide des <i>Polysiphonia</i>	108
BUU-HÖI. — Propriétés purgatives et constitution chimique	218	CONSEIL (Pierre). — Recherche et dosage des lactosuries et des petites glycosuries. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
C		CONSTANTINESCO (M ^{me} O.). — [Voir IONESCO-MATIU (Al.), POPESCO (C.) et —]	324
CAHEN (Raymond) et ARDOINT (Pierre). — Activité gonadotrophique de la préhypophyse	110	COOK (Ch. A.). — [Voir BEER (E. J. DE), HOBT (A. M.) et —]	220
— et FEUER (Henri). — Microdosage photométrique de la morphine	107	CORCORAN (A. C.), HELMER (O. M.) et PAGE (Irvine H.). — Dosage de la nicotine dans l'urine	214
— — [Voir TIFFENEAU (Marc) et —]	219	CORDEBAUD (H.). — Dosages organiques par oxydation chromique	273
CALO (Aldo) et MUNTONI (Fr.). — Recherche des oxydants dans les farines	172	CORDONNIER (Ernest). — <i>Préparation à froid de l'élixir de terpine</i>	80
CAMPINCHI (César). — Discours aux obsèques de Paul ELBEL	56	— <i>Réactif picro-lithiné pour les composés du cyanogène</i>	285

	Pages.		Pages.
COUDRAY-VIAU (Odette). — Action de milieux sélénifères sur la germination et le développement de quelques Crucifères. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37	DEMANGE (G.). — [Voir SERVANTIE (L.) et —]	276
COUPCHOUX (Raymond). — Quelques « reineckates » organiques	273	DENIGÈS (G.). — Dosage colorimétrique de l'acide hippurique	214
COURRIER (Robert) et DOGNON (A.). — Produits gonadotropes urinaires.	110	— — Identification de l'acide mandélique	274
COUTINHO (Carlos C.). — Pollution et purification des eaux	442	— — Ion mandélique et sels cuivriques	275
COX (W. W.). — [Voir WENDEL (W. B.), WENDEL (N. M.) et —.] ..	218	DESCREZ (Alexandre). — Nécrologie.	12. 163
CRAIG (Lyman C.) et JACOBS (W. A.). — Alcaloïdes de la vératrine	174	DEVILLERS (Georgette). — Recherches synthétiques sur les anesthésiques locaux. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
— — [Voir JACOBS (W. A.) et —.] ..	173	DILLE (James M.). — Inactivation et élimination de la picrotoxine	327
— — [Voir JACOBS (W. A.), ELDERFIELD et —]	174	DOGNON (André). — [Voir COURRIER (Robert) et —]	110
CREIGHTON (M. M.). — [Voir ANDERSON (R. J.) et —]	109	DOURIS (Roger). — Notice nécrologique du doyen PASTUREAU (1874-1939)	96
CROSBY (William H.). — Action vasoconstrictrice de la cocaïne	278	DREYFUSS (A.). — [Voir MEUNIER (Paul), HINGLAIS (H.), BOVET (D.) et —]	218
CRUT (Georges). — Coagulation du fibrinogène par la thrombase	110	DROHOCKA (Jadwiga). — [Voir DROHOCKI (Zénon) et —]	223
CUTTING (R. A.) et KOPpany (T.). — Infusions intraveineuses et narcose	222	DROHOCKI (Zénon) et DROHOCKA (Jadwiga). — Encéphalographie des narcotiques	223
D		DUMAZERT (Christian) et SANTONI (Georges). — Amidons solubles ..	110
DABILL (Lucien). — Lectures au coin de l'âtre	447. 438	DUQUÉNOIS (Pierre). — Nomination ..	65
DAMIENS (A.). — A nos étudiants	97	DUVAL (Pierre). — Nomination	128
— — Nomination	129	E	
DAROUX. — Question posée au ministre	64	ECHEVIN (Robert). — [Voir BRUNEL (Arthur) et —]	108
DASTUGUE (Gaston) et BRESSON (André). — Influence de la morphine et de la dihydroxycodénone sur l'activité de l'acétylcholine	25	ECK (John C.) et THOMAS (B. H.). — Activation et configuration des stérols	47
— — BRESSON (André) et GANDOUR (Mounir). — Mécanisme de l'action sensibilisante de la dihydroxycodénone	144	EDDY (Nathan B.). — Effets de la morphine, codéine, thébaïne, etc.	280
— — et GANDOUR (Mounir). — Action comparée de la dihydroxycodénone et de l'ésérine sur la sensibilité du muscle	75	EDET (Pierre-Maurice). — Histoire de la pharmacie dans le Maine et le Perche. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
DAUTREBANDE (Lucien). — Prix MONTYON et médaille BERTHELOT	43	EISELE (Wesley). — Calculs urinaires.	131
DAVID (Robert). — [Voir RÉGNIER (Jean), — et BAZIN (M ^{lle} S.).]	277	ELBEL (Paul). — Nécrologie	54
— — [Voir RÉGNIER (J.), — et SITRI (M ^{lle} R.).]	277. 327	ELDERFIELD (Robert C.). — [Voir JACOBS (W. A.) et — et CRAIG (L. C.).] ..	174
DE BEER (E. J.), HJORT (Axel M.) et COOK (Ch. A.). — Influences saisonnières sur l'anesthésie des souris.	220	ELMIGER. — Question posée au ministre	63
— — HJORT (A. M.) et FASSETT (D. W.). — Anesthésie de la souris blanche.	222	ELVRIJEN (C. A.). — [Voir FROST (D. V.) et —]	47
— — [Voir HJORT (A. M.), — et FASSETT (D. W.).]	220. 329	— — [Voir KOHLER (G. O.), — et HART (E. B.).]	111
DE BLASI (Raffaele) et GUELI (U.). — Conservation de l'insuline	326	EPSTEIN (Samuel H.). — [Voir ROSE (William C.) et —]	46
DEBRÉ (Robert). — Conseils aux ménagères	109	ERALI (Kemal). — [Voir LAPP (Ch.) et —]	49
DELABY (Raymond). — Prix MONTYON ..	129	F	
DELOUMEL (G.). — Lettre de félicitations	45	FABRE (J. H.) et BRÉMOND (E.). — Arsenic dans les mouës et les vins.	172
		FABRE (René). — Nomination	129

	Pages.		Pages.
FARINAUD (E.). — [Voir LATASTE (C.), NGUYEN-VAN-LIEN et —].....	276	FREY (Charles N.). — [Voir ATKIN (Lawrence), SCHULTZ (A. S.) et —].....	214
FASSETT (David W.). — [Voir DE BEER (E. J.), HJORT (A. M.) et —].....	222	FROGER (Christian). — Détection du chlorure de chlorovinylarsine....	107
— — [Voir HJORT (A. M.), BEER (E. J. de) et —].....	220, 329	FRON (G.). — Les traitements de la carie du blé	18
FAURE (Mlle Marguerite). — [Voir MACHEBOEUF (Michel) et —].....	109	FROST (D. V.) et ELVERHEIM (C. A.). — Facteur W et vitamine B 6...	47
FAY (Marion), ANDERSCH (Marie) et KENYON (M. B.). — Le sang dans l'anesthésie (I et II)	221		
FEITELBERG (Sergei) et LAMPL (Hans). — Chaleur dans le cerveau.....	220	G	
FERNANDEZ (L.). — [Voir SAMPSON (W. L.) et —].....	328	GAJATTO (Sante). — Pharmacologie du gluconate de sodium.....	325
FERRARIS (A.). — Nouveaux émul- sionnants en pharmacie	216	— Lactate de sodium.....	325
— — Pommades d'huile de morue.	216	— Pyruvate de sodium.....	325
FERRÉ (L.) et MICHEL (A.). — Dosage de la glycérine dans les vins.....	172	— Toxicité et pharmacologie du phosphate monosodique	325
FERRÉ (P.). — Médaille de bronze..	45	GALLI (Federico). — [Voir VIEUCHANGE (Jean) et —]	109
FEUER (Henri). — [Voir CAHEN (Ray- mond) et —]	107	GANDOUR (Mounir). — [Voir DASTU- GUE (Gaston) et —].....	75
FICHTENBERG (Denise G.). — Morphine et oxydimorphine dans les tissus. — et LÉVY (Mlle J.). — Dosage biolo- gique des traces de morphine....	279	— — [Voir DASTUGUE (Gaston), BRES- SON (André) et —].....	114
FIELD (Henry jr). — [Voir MELNICK (Daniel) et —]	46, 215	GARNAL (Paul). — La situation des pharmaciens mobilisés	49
FIEVRE (André). — [Voir RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.) et —] 15, 20, 69,	72	GAUTHIER (J. A.). — Une réaction du naphtol β	274
FINEMAN (A.). — [Voir LANGSTROTH (G. O.), TALBOT (N. B.) et —]....	108	— — Prix Houzeau et médaille	129
FITZTHUGH (O. Garth). — [Voir ROB- BINS (B. H.), — et BAXTER (J. H. jr)	221, 280	BERTHELOT	129
— — [Voir ROBBINS (B. H.), BAXTER (J. H. jr) et —]	221	GAVAUDAN (Pierre). — [Voir RÉGNIER (Jean), — et QUEVAUVILLER (A.)..	277
FLEURY (Paul) et BOISSON (Mlle Renée). — Action de l'ac. périodique sur l'ac. lactique, etc... ..	276	GAVIN (Gertrude). — [Voir Mc HENRY (E. W.) et —]	47
— et — — Action de l'ac. périodi- que sur l'ac. pyruvique, acétique, propionique	276	GENTILINI (Luigi). — Analyse chroma- tographique du vin	213
FLOCK (Eunice V.). — [Voir BOLLMAN (Jesse L.) et —].....	111	GIULIANI (G.) et RIPARBELLI (R.). — Dosage du maïs dans la farine de blé	172
FLORENTIN (Daniel). — Matière grasse dans les fromages.....	173	GODFRIN (André). — Semi-carbazones et dioxypyridazines des acides γ -céto- niques	272
— — Protides des fromages.....	173	GORDON (William G.). — Méthyllysine et croissance	45
FONBRUNE (Pierre de). — [Voir KLING (A.), — et RAYNAL (F.)].....	175	GORIS (Albert) et CANAL (H.). — For- mation d'esters éthyliques chez les végétaux	108
FONTAINE (M.). — Prix à l'Académie de Médecine	429	GOURNAY (J.-J.), MOLITOR (Pauline) et ALLINNE (Madeleine). — <i>Etude chez l'homme de l'aminobenzène- sulfamido-thiazol</i>	240
FORMAN (S. E.). — [Voir CARR (C. J.) et —]	111	GREENBERG (David M.). — [Voir COHN (W. E.) et —].....	112
FOSTER (R. H. K.). — Marge de sû- reté	224	— — [Voir JOSEPH (M.), COHN (W. E.) et —].....	111
FOURAULT (Louis). — [Voir RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.) et —]	140	GREENE (R. D.). — Préparation de la vitamine B	174
FRANCO (Mario) et SARTORI (Luigi). — Action antibactérienne du miel.	436	GRÉLOT (Paul). — Nécrologie	427
FRANÇOIS (Georges). — Un livre à lire et à méditer	78	GRUBER (Ch. M.) et GRUBER (Ch. M. jr). — Lambeaux utérins et barbiturates	224
FRANÇOIS (Maurice). — Nécrologie.. — et SEGUN (Laure). — Analyse de la litharge et du minium.....	273	— — [Voir HAURY (V. G.), GRUBER (Ch. M. jr) et —].....	224
FRANQUIN. — Légion d'honneur	428	GRUBER (Ch. M. jr). — [Voir GRUBER (Ch. M.) et —]	224
FRÈREJACQUE (Marcel). — Présence d'arabitol dans <i>Fistulina hepatica</i> .	108	— — [Voir HAURY (V. G.), — et GRUBER (Ch. M.)].....	224
		GUELI (Umberto). — [Voir BLASI (Raúl de) et —].....	326

	Pages.
GUÉNIN (Jean). — [Voir RAGNIER (Jean), QUEVAUVILLER (A.) et —].	278
GUILLAUME (Albert). — <i>Les lupins sans alcaloïdes, ou « lupins doux »</i> .	187
—, — Comment envisager la protection de nos auxiliaires dans la lutte contre les moustiques. <i>PHYT.</i>	12
—, — La vanesse de l'artichaut. <i>PHYT.</i>	17
— et MICRON (Mlle M.). — Analyse des jus de fruits et de légumes.....	213
GUILLAUMIN (Ch.-Ov.). — Prix BUI-GNET	429
GUILLOT (Marcel). — <i>Dosage spectrographique de traces de métaux en solution aqueuse</i>	230
GUINOCHE (Marcel). — [Voir SIMONET (Marc) et —].....	175

H

HAERTIG (E. W.). — [Voir MASSERMAN (Jules H.) et —].....	328
HALL (G. E.). — [Voir MANNING (G. W.), LANG (J.) et —].....	112
HAMELIN. — Question posée au ministre	62
HARRISON (R. T.). — [Voir SURE (B.), THIES (R. M.) et —].....	176
HART (E. B.). — [Voir KOHLER (G. O.), ELVERJEM (C. A.) et —].....	111
HAURY (Victor G.), GRUBER (Ch. M. jr) et GRUBER (Ch. M.). — Injections de thiobarbiturates	224
HAZARD (René), CHEYMOL (Jean) et QUINQUAUD (Alfred). — Inversion de l'apnée adrénalinique	329
HELMER (O. M.). — [Voir CORCORAN (A. C.), — et PAGE (I. H.)].....	214
HENDERSON (V. E.) et RICE (H. V.). — Réflexes respiratoires	280
HÉNON (René). — [Voir RAGNIER (Jean), QUEVAUVILLER (A.) et —].	135
HERSKOVITS (R.). — <i>Blumea balsamifera</i>	86
HINGLAIS (Hertmann). — [Voir MEUNIER (Paul), —, BOVET (D.) et DREYFUSS (A.)].....	218
ILONT (Axel M.), BEER (E. J. DE) et FASSETT (D. W.). —	222
— et anesthésie par les hypnotiques. —, — et —. — Amylurdes hypnotiques	329
—, — [Voir BEER (E. J. DE), — et COOK (Ch. A.)].....	220
—, — [Voir BEER (E. J. DE), — et FASSETT (D. W.)].....	222
HODSON (A. Z.) et NORRIS (L. C.). — Dosage fluorométrique de la ribosavine dans les aliments	214
HOWARD et TOMPKINS. — Traitement des diarrhées infantiles	434
HUBER (E. F. von) et LEHR (D.). — Magnésium et intoxication par l'aconitine	329

I-J

IONESCO-MATIU (Al.), POPESCO (Const.) et CONSTANTINESCO (Mme O.). — Microdosage de l'alcool éthylique... ..	324
—, — et POPESCO (Mme Ana). — Colorimétrie de quelques phénols	274
JACOBS (Walter A.) et CRAIG (Lyman C.). — Alcaloïdes de l'ergot.....	173
—, — Sur l'oxodelphinine	174
—, ELDERFIELD (R. C.) et CRAIG (L. C.). — Alcaloïdes de l'aconitine... ..	174
—, — [Voir CRAIG (L. C.) et —].....	174
JAEGER (Paul). — Prix DE CONCY.....	43
JAMES (A. G.). — [Voir VEACH (H. O.), LAUER (B. R.) et —].....	47
JANOT (Maurice-Marie). — Prix HOUZEAU et médaille BERTHELOT.....	43
— et MENDOZA (Ramon). — Identification du pinique-pinique.....	176
JAVILLIER (M.). — <i>Le magnésium et la croissance des organismes</i>	113
—, — Nomination	35
JOHNSON (Marvin J.). — [Voir BERGER (Julius) et —]	174
JOHNSTON (Robert L.). — Dépression cardiaque et barbituriques.....	224
JOSEPH (Michael), COHN (W. E.) et GREENBERG (David M.). — Métabolisme du potassium	111
JOYEUX (Mme Gabrielle, née PIERRE). — Chimie et pharmacodynamie des alcaloïdes du <i>Lobelia</i> (Etude bibliographique). <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37
JUTL (Aksel). — Réaction de la queue de souris pour la morphine.....	279

K

KABANE (Ernest) et LÉVY (Jeanne). — Morphine et muscle de sangsue. ..	279
KENTON (Marjorie B.). — [Voir FAY (Marion), ANDERSCH (M.) et —] I et II	221
KING (C. G.). — [Voir MUSULIN (R. R.), TULLY (R. H. S.), LONGENECKER (H. E.) et —]	214
KLING (André), DE FONBRUNE (Pierre) et RATNAL (François). — Action de l'ypérite sur les cellules vivantes. ..	175
KNOEFEL (P. K.). — [Voir BRYANT (G. W.), LEHMANN (G.) et —].....	221
KOHLER (G. O.), ELVERJEM (C. A.) et HART (E. B.). — Pigments pyrolytiques ingérés par le rat	111
KOLL (W.) et REFFERT (H.). — Action analgésique de la morphine.....	326
KÖNINGSTEIN (Hans). — Prurit déclenché par la morphine	279
KONZETT (H.). — Sommeil et narcose renforcés par les colorants.....	329
KOPANARIS (G. Ph.). — [Voir THOMIS (G. N.) et —].....	273

	Pages		Pages
KOPPANYI (T.). — [Voir CUTTING (R. A.) et —]	222	LECOQ (Raoul) et BRUEL (Léon). — <i>Injectons intraveineuses d'alcool et réserve alcaline</i>	191
KRAUSKOPF (Br.). — [Voir BERGSTERMANN (H.) et —]	328	LEHMANN (G.). — [Voir BRYANT (G. W.), — et KNOEFL (P. K.)]	221
L			
LABOREY (M ^{me} Françoise). — [Voir LAVOLLAY (Jean) et —]	109	LEHR (D.). — [Voir HUEBER (E. F. von) et —]	329
LALLEMAND (M ^{me} S.). — Colchicine et embryon de poulet	175	LEMÉTAYER (Edouard). — [Voir RAMON (G.) et —]	109
LAMBIN (M ^{lle} S.). — [Voir RÉGNIER (J.) et —]	327	LEMOIS (Adamantios C.). — Toxicologie du manganèse	324
LAMPL (Hans). — [Voir FEITELBERG (S.) et —]	220	— — [Voir CHÉRAMY (P.) et —]	324
LANG (J.). — [Voir MANNING (G. W.), — et HALL (G. E.)]	112	LEPRINCE (Maurice). — Organisation de la profession pharmaceutique	73
LANGHECKER (Hedwig) et LEWIT (Karl). — Détoxification de la cocaïne, procaine, atropine	279	— — Le pharmacien industriel	121
LANGLOIS (Jean). — <i>Analyse des mélanges de saccharose, glucose et lévulose</i>	177	LERICHE (René). — Le mal des ardents et l'ergotisme	430
LANGSTROTH (G. O.) et TALBOT (N. B.). — Spectres des composés de l'androstérone et de la testotérone	107	LESNÉ (E.). — Conseils aux ménagères	409
—, TALBOT (N. B.) et FINEMAN (A.). — Spectrochimie de l'androstérone	108	LEULIER (Albert) et TUARZE (Louis). — Variations du suc de laurier-cerise	275
LAPP (Ch.) et ERALI (KEMAL). — <i>Essais de chromatographie à deux dimensions</i>	49	LEVENE (P. A.). — [Voir TIPSON (R. S.), CHRISTMAN (C. C.) et —]	173
LAPPARENT (P. DE). — [Voir FEYTAUD (J.) et —]	21	LEVIN (P. M.). — Mécholy et contraction de la vessie	112
LASCÈVE (René-Marie). — <i>Etude sur quelques cétones α-chlorées. Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938	37	LEVY (G. A.) et NISBET (H. B.). — Anesthésiques locaux	278
LATASTE (C.), FARINAUD (E.) et NGUYEN-VAN-LIEN. — Quinacrine dans le sang	276	LÉVY (Jeanne) et MICHEL (Estéra). — Dosage biologique de traces d'atropine	112
—, NGUYEN-VAN-LIEN et FARINAUD (E.). — Recherche et dosage de la quinacrine	276	— — [Voir FICHTENBERG (D. G.) et —]	279
LAUER (B. R.). — [Voir VEACH (H. O.), — et JAMES (A. G.)]	47	— — [Voir KAHANE (E.) et —]	279
LAVOLLAY (Jean) et LABOREY (M ^{me} Fr.). — Lactoflavine de l' <i>Aspergillus niger</i>	109	LEWIT (Karl). — [Voir LANGHECKER (Hedwig) et —]	279
LEBEAU (Paul). — Comité des Recherches scientifiques	43	LINEWEAVER (Hans). — [Voir BALLS (A. K.) et —]	174
LECLERC (Henri). — <i>L'Erigéron, ou vergerette du Canada</i>	203	LOISEAU (J.). — [Voir MASCRÉ (M.), MAILLARD (M ^{lle} G.) et —]	281
—, — Le « somhong »	85	LONGENECKER (Herbert E.). — [Voir MUSULIN (R. R.), TULLY (R. H. ²), — et KING (C. G.)]	214
—, — L'agar-agar	133	LUMIÈRE (Aug.) et MEYER (Paul). — Phénylpropylamines et intoxication barbiturique	328
—, — Quelques plantes (sounets)	124	— et —. — Toxicité des phénylpropylamines	328
LECOQ (Raoul). — <i>Dosage des corps cétoniques dans le muscle</i>	87	LUTZ (Louis). — <i>Sur l'autolyse aseptique de deux gommes insolubles</i>	12
—, — <i>Processus d'intoxication dans le déséquilibre lipidique</i>	154	—, — <i>Sur la dégénérescence gommeuse de la pomme de terre</i>	10
—, — <i>Déséquilibre lipidique chez le pigeon</i>	215	—, — <i>Les aldéhydes des huiles essentielles</i>	175
—, — La transfusion sanguine aux armées	25	M	
—, — Prix LONGCHAMP et prix CAILLERET	189	MAC GREGOR (D. F.). — Procaine et cocaïne : action sur le muscle	278
— et BERTRAND (Ivan). — <i>Chocolat et déséquilibre alimentaire</i>	287	MACHEBOEUR (Michel) et FAURE (M ^{lle} M.). — Phosphatides des bacilles tuberculeux	109
		MAILLARD (M ^{lle} G.). — [Voir MASCRÉ (M.), — et LOISEAU (J.)]	281
		MANNING (G. W.), LANG (J.) et HALL (G. E.). — <i>Esérine et choline-estérase</i>	112

	Pages.		Pages.
MARINELLI (Raffaele). — Dosage du gluten dans la farine	171	MORELLE (Jean-Joseph). — Sur le tri méthyl-éthylglycérol et quelques esters de glycérols substitués 1-3. Thèse D. Pharm., Nancy, 1938...	37
MARION (Claudette). — Etude du <i>Bacillus aurantiacus tingitlanus</i> Reml. et Bailly. Th. D. Pharm., Nancy, 1938	37	MORETTE (André). — Prix CABOURS...	43
MARSAIS (Paul). — Exemples de lutte biologique contre les ennemis des cultures..... PHYT.	14	MORRIS (Carol Tilden). — [Voir MORRIS (Daniel L.) et —].....	174
MARSHALL. — Réaction de — pour la sulfanilamide	276	MORRIS (Daniel Luzon) et MORRIS (Carol Tilden). — Glycogène des grains de maïs	174
MASCRÉ (M.), MAILLARD (Mlle G.) et LOISEAU (J.). — Recherche des barbituriques, du chloralose et du chloral dans l'urine et dans le sang	281	MOUREU (Henri). — Nomination ...	36
MASSERMAN (Jules H.) et HAERTIG (E. W.). — Effet du sulfate de strychnine chez le chat.....	328	MOUSSERON (Max). — Prix JECKER et médaille BERTHELOT	129
MASSEY (R.). — Nomination	109	MULINOS (M. G.) et COCKRILL (J. R.). — Pouvoir filtrant du tabac de cigarettes	48
MATSCHULAN (G.) et AMSLER (C.). — Morphine, ovalbumine et anesthésiques locaux	280	MUNTONI (Francesco). — [Voir CALO (Aldo) et —]	172
MAYON (Yoland). — Un nouvel anti-septique chloré : la N.N-dichloro-dicarbonamide	181	MUSULIN (R. R.), TULLY (R. H. ²), LONGENECKER (Herbert E.) et KING (C. G.). — Synthèse et excrétion de la vitamine C par le rat.....	214
Mc GUIGAN (H. A.). — [Voir Mc GUIGAN (R. A.) et —].....	48		
— (R. A.) et Mc GUIGAN (H. A.). — Standardisation de la digitale....	48	N	
Mc HENRY (E. W.) et GAVIN (Gertrude). — Vitamines B et synthèse des graisses	47	NÈGRE (E.). — Oenotanol	213
Mc JUNKIN (F. A.). — [Voir TWEEDY (W. R.), TEMPLETON (R. D.), PATRAS (M. C.), — et Mc NAMARA (E. W.)].	111	NELSON (Erwin E.). — Dérivés du phénanthrène et cœur isolé de grenouille	280
Mc NAMARA (E. W.). — [Voir TWEEDY (W. R.), TEMPLETON (R. D.), PATRAS (M. C.), Mc JUNKIN (F. A.) et —].	111	NEZAMIE (Amir Houchang). — Sur les opiums d'Iran	29
MEINRATH (Herbert). — [Voir PIEN (Jean) et —].....	110	NGUYEN-VAN-LIEN. — [Voir LATASTE (C.), — et FARINAUD (E.)].....	276
MELNICK (Daniel) et FIELD (Henry J ^{or}). — Dosage de la vitamine B1 (I, II et III)	46	NISRET (H. B.). — [Voir LEVY (G. A.) et —]	278
— et —. — Excrétion urinaire de la thiamine	215	NORDRÖ (R.). — Mg et Ca ionisés dans le lait	111
MENDOZA (Ramon). — [Voir JANOT (M.-M.) et —]	176	NORRIS (L. C.). — [Voir HOBSON (A. Z.) et —]	214
MEUNIER (Paul), HINGLAIS (H.), BOVET (D.) et DREYFUSS (A.). — Vitamine K chez le lapin.....	218	NOWAK (Stanley J. G.). — Effets de l'évipan, du pernoctone, etc.	222
METER (Jacques). — [Voir SARTORY (A.) et —]	217		
METER (Paul). — [Voir LUMIÈRE (Auguste) et —]	328	O	
MICHEL (A.). — [Voir FERRÉ (L.) et —]	172	OBATON (Fernand). — Colchicine et <i>Photobacterium phosphoreum</i> ...	109
MICHEL (Estéra). — [Voir LÉVY (Jeanne) et —]	112	OLSZYCKA (Lola). — Associations d'hypnotiques barbituriques (I et II)..	222
MICHON (Mlle M.). — [Voir GUILLAUME (A.) et —].....	213	OOSTERHUIS (A. G.). — [Voir WATERMAN (L.) et —]	48
MIRAELOFF (S.). — Boue activée....	323		
MINET (Jean). — La régulation glucidique	215	P	
MOLITOR (Mlle P.). — [Voir GOURNAY (J.-J.), — et ALLINSE (Madeleine)].	240	PAGE (Irvine H.). — [Voir CORCORAN (A. C.), HELMER (O. M.) et —]....	214
MORAND. — Mention honorable.....	65	PAILLLOT (A.). — Les traitements d'hiver contre les cochenilles et les œufs de pucerons..... PHYT.	21
MORANE. — Question posée au Ministre	64	PANCHIER (F.). — Apothicaires et pharmaciens de la Somme (1502-1940).	104
		PAPAVASSILOU (Mme M.). — [Voir CHÉRAMY (P.) et —].....	324

	Pages.		Pages
PARIS (René) et RIGAL (M.). — <i>Les Erythrophileum : Recherches préliminaires sur l'E. guineense G. Don</i>	79	Q	
PASTUREAU (P.-G.-J.). — Nécrologie. 12,	96	QUÉRÉ (H.). — Dosages d'urée.....	277
PATRAS (Mary C.). — [Voir TWEEDY (W. R.), TEMPLETON (R. D.), —, Mc JUNKIN (F. A.) et Mc NAMARA (E. W.)]	111	QUESSEVEUR (Ch. A.). — Légion d'honneur	128
PERCHER (G.). — Sur quelques mouillants agricoles	1	QUEVAUVILLER (A.). — [Voir RÉGNIER (J.), — et FIEVRE (A.)], 15, 20, 69, —, — [Voir RÉGNIER (J.) — et FOURAULT (LOUIS)]	140
PERDREAU (Mlle H.). — [Voir TIOLLAIS (R.) et —]	58	— — [Voir RÉGNIER (J.), — et HÉNON (René)]	135
PÉRONNET (Marcel) et RÉMY (R. H.). — H ₂ S en solution acétonique....	273	— — [Voir RÉGNIER (J.), — et GUÉNIN (Jean)]	278
— et —. Précipitation des composés arsenicaux organiques	274	— — [Voir RÉGNIER (J.), GAVAUDAN (Pierre) et —]	277
PERROT (Em.). — « 1940 »	7	QUINQUAUD (Alfred). — [Voir HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et —]	329
— — <i>Les Solanum cultivés pour l'alimentation</i>	207	R	
— — <i>Les quinquinas au Congo belge et spécialement au Kivu</i>	94	RABATÉ (Jacques). — Etude du <i>Cochlospermum tinctorium</i>	275
— — L'effort italien pour la production des plantes médicinales..	76	— — Salicacées : hydrolyse fermentaire du crésoside	275
— — Notice nécrologique sur Paul ELBEL	54	— — Prix JECKER et médaille BERTHELOT	129
— — Sur quelques mouillants agricoles	1	— et PLOUVIER (V.). — Hétérosides d' <i>Amelanchier vulgaris</i>	275
— — Prix à l'Académie des Sciences	129	RAMON (Gaston) et LEMÉTAVER (Edouard). — Immunité par l'anatoxine tétanique	109
PESEZ (M.). — Microdosage colorimétrique des nitrates	273	RANGIER (Maurice) et TRAVERSE (P. DE). — Acide glycuronique et urochrome	214
— — Réaction colorée de la cocaïne	274	RAUL (Yves). — Prix à l'Académie des Sciences	129
PESQUIER. — Prix BULNET.....	13	RAVENTOS (J.). — Température et barbiturales	224
— — Prix DUBAIL.....	14	RAYMOND-HAMET. — Toxicité relative de la yohimbine, de la corynanthine et de la corynanthéine.....	33
PÉTARD. — Lettre de félicitations...	15	— — Sur la crossoptine.....	194
PETIT (Georges). — Prix CABOURS. 129		— — Effets physiologiques de l'atissine	329
PEYNAUD (E.). — Dosage de l'acétate d'éthyle dans les vins	173	— — Extrait aqueux de <i>Hauwolfia heterophylla</i>	176
PEZET (Ernest). — Question posée..	11	— — Inversion des effets presseurs de l'adrénaline	329
PÉZIÈRES (G.). — Questions posées au Ministre	61, 62	— — Action rénale de l'éphédrine. 329	
PIEN (Jean) et MEINRATH (H.). — Résistance de l'ac. ascorbique à la chaleur	110	RATNAL (François). — [Voir KLING (A.), FONBRUNE (P. DE) et —].....	175
PITTORRU (Quirico). — [Voir BERTINO (Stefano) et —]	326	REFFERT (H.). — [Voir KOLL (W.) et —]	326
PLOUVIER (Victor). — [Voir RABATÉ (Jacques) et —]	275	RÉGNIER (Jean), DAVID (Robert) et BAZIN (Mlle S.). — Cocaïne et action toxique potentielle	277
POISSON (Raymond). — Biologie du pucceron gris du pêcher....	3	— — et SITRI (Mlle R.). — Sels de novocaïne et épinoche	277, 327
PORTOU-DUPLESSY (Jacques). — Questions posées au Ministre.....	61, 63	— — et — — Sensibilité des épinoches à la cocaïne	327
PONTE (Dino). — Gel de silice.....	216	— — GAVAUDAN (Pierre) et QUEVAUVILLER (A.). — Cocaïne et cellule végétale	277
POPESCO (Mme Ana). — [Voir IONESCO-MATIU (Al.), POPESCO (Const.) et —]	274, 324	— et LAMBIN (Mlle S.). — Cocaïne et cornée du lapin	327
POPESCO (C.). — [Voir IONESCO-MATIU (Al.), — et CONSTANTINESCO (Mme O.)]	324		
— — [Voir IONESCO-MATIU (Al.), — et POPESCO (Mme Ana)].....	274		
POPESCO (Marin). — Action de la digitale et du tabac sur le ventricule	48		
PORTER (Janet A.). — [Voir BARBOUR (Henry G.), — et SEELYE (J. M.)].	280		
PUCHER (George W.). — [Voir VICKERY (H. B.) et —].....	173		

Pages.	Pages.
REGNIER (Jean), QUEVAUVILLER (A.) et FIEYRE (A.). — Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques (II, III, IV et V) 15, 20, 69, —, — et FOURAULT (Louis). — <i>Mesure des anesthésies produites sur la peau de grenouille</i> 140 —, — et GUÉNIN (Jean). — Anesthési- ques locaux et imbibition du mus- cle 278 —, — et HÉNON (René). — <i>Pouvoir anesthésique de divers échantillons de novocaïne</i> 135 RÉGNIER (Marie-Thérèse). — Prix DE- MARLE 13 RÉGNIER (Robert). — Le problème des rais en temps de guerre... PHYT. 7 REILLE-SOULT. — Question posée au ministre 61 RÉMY (R. H.). — [Voir PÉRONNET (Marcel) et —] 273, 274 RENZ (Jany). — [Voir STOLL (Arthur) et —] 65, 175 RICE (H. V.). — [Voir HENDERSON (V. E.) et —] 280 RICHARD (Abel). — Narcose à l'évi- pan 222 RIGAL (Marcel). — [Voir PARIS (René) et —] 79 RIPARBELLI (Roberto). — [Voir GIU- LIANI (G.) et —] 172 RIVOALEN (P.). — Médaille d'argent.. 45 ROBBINS (Benjamin H.), BAXTER (J. H. jr) et FITZBUCH (O. G.). — Cy- clopropane (V.). 221 —, FITZBUCH (O. G.) et BAXTER (Ja- mes H. jr). — Cyclopropane (VII). 221 —, et —. — Bradycardie primai- re par la morphine 280 ROMEO (Filippo). — Biochimie du choc insulinaire 325 ROSE (William-C.) et EPPSTEIN (Sa- muel H.). — Valine dans les ré- gimes 46 ROSENFELD (Morris). — Photomètre colorimétrique 107 ROSENKRANZ (S.). — Ovalbumine ren- forçant la cocaïne 279 ROUZIUX (L. ^s -Jean). — Application des phénomènes capillaires à l'ana- lyse de l'huile d'olive. <i>Thèse D. Pharm.</i> , Nancy, 1938. 37 ROVESTI (Guido). — Plantes médic- inales indigènes 77 ROY (M ^{me} M.). — [Voir BOUTARIC (A.) et —] 176 RUBERMAN (Max). — Etude du gon- flement du calgut 323	SALIS (Alma). — Anesthésiques lo- caux 278 SAMPSON (W. L.) et FERNANDEZ (L.). — Convulsions expérimentales du rat 328 SANCHEZ (JUAN A.). — Acide mécléni- que de la levure 275 SANTONI (Georges). — [Voir DUMAZERT (Christian) et —] 110 SARTORI (Luigi). — [Voir FRANCO (M.) et —] 136 SARTORY (Aug.) et MEYER (Jacques). — Vitamine C et affections dues au froid 217 SCHROEDER (E. F.) et WOODWARD (G. E.). — Dosage du glutathion ré- duit 176 SCHULTZ (A. S.). — [Voir ATKIN (L.). — et FREY (Ch. N.)] 214 SEELYE (Joyce M.). — [Voir BARBOUR (Henry G.), PORTER (J. A.) et —] 280 SEGUN (Laure). — [Voir FRANÇOIS (M.) et —] 273 SERVANTIE (L.) et DEMANGE (G.). — Photocolorimétrie des sulfamides. 276 SEEN (T. C. R.). — Hypophyse et ac- tion sur les mélanophores 223 SILBERSTEIN (Lazare). — [Voir BHU- TRAND (Gabriel) et —] 107 SIMON (Italo). — Pharmacologie du glaucolglycolate de calcium 326 SIMONET (Marc) et GUINOCHE (M.). — Anomalies de la caryocinèse 175 SINHA (H. K.). — Durée de l'anes- thésie locale 278 —, — Pyrazolines anesthésiques.... 278 SITRI (M ^{lle} Renée). — [Voir RÉGNIER (J.), DAVID (R.) et —] 277, 327 STOLL (Arthur) et RENZ (Jany). — <i>Le scilliroside, principe de la scille rouge, toxique pour les Rongeurs</i> . 65, 175 SURE (Barnett), THEIS (R. M.) et HAR- RELSON (R. T.). — Avitaminoses et acide ascorbique 176

T

TALBOT (N. B.). — [Voir LANGSTROTH G. O.] et —] 107 —, — [Voir LANGSTROTH (G. O.), — et FINEMAN (A.)] 108 TASSILLY (Eugène). — Nécrologie... 127 TEMPLETON (E. D.). — [Voir TWEDDY (W. R.), —, PATRAS (M. C.), Mc JUNKIN (F. A.) et Mc NAMARA (E. W.)] 111 THEIS (R. M.). — [Voir SURE (B.), — et HARRELSON (R. T.)] 176 THOMAS (Byron H.). — [Voir ECK (J. C.) et —] 47 THOMAS (René). — Les quinquinas au Congo belge 94 THOMIS (G. N.) et KOPANARIS (G. Ph.). — Iodo-bismuthate de quinine... 273 TIFFENEAU (Marc). — Comité des Re- cherches scientifiques 13

S

SABATINI (G.) et BENEDECENTI (A.). — Etudes phytothérapeutiques 77 SAINT-RAY (L. DE). — Récompense. 129 SAINT-SERNIN (A.-J.-M.). — Honorariat. 117 SAINT-VENANT (Ch.). — Question po- sée 11

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

Pages.

Pages.

B

BAYLET (Henry). — Contribution à l'étude des essais physiques des vins. *Thèse D. U. (Pharm.), Montpellier* 44

BÉNARD (H.). — Problèmes actuels de Biologie et de Pathologie expérimentale 168

BENOIST-MÉCHIN (J.). — [Voir FÜLÖP-MILLER (René)] 140

BÉRANGER (Jeanne). — Etude de la lixiviation ; application à la teinture d'aconit. *Thèse D. U. (Pharm.), Montpellier* 106

BIERRY (H.) et GOUZON (B.). — Les huîtres de consommation 211

BINET (Léon), BOCHET (Madeleine) et STRUMZA (Victor). — L'anoxémie, ses effets. L'oxygénothérapie 169

BOCHET (Madeleine). — [Voir BINET (Léon), — et STRUMZA (Victor).] 169

BURNAND (René). — Les syndromes d'imprégnation tuberculeuse 322

C

CARON (H.) et RAQUET (D.). — Tableaux d'analyse chimique qualitative 209

CAZZANI (Ugo). — Ipodermoterapia.. 43

CHABANIER (H.) et LOBO-ONELL (C.). — Le diabète 94

CHOUARD (Pierre). — Alimentation et hygiène en période de restrictions 120

COLLET (Henry). — Contribution à l'étude des vins. *Thèse dipl. sup. Pharm., Montpellier* 212

COUTIÈRE (Henri). — Connais tes ennemis. II. Les ennemis intérieurs 8

COUVREUR (Albert). — Les produits aromatiques utilisés en pharmacie 23

D

DABRIL (Lucien). — La source enchantée 23

DELABY (R.) et GAUTIER (J.-A.). — Analyse qualitative minérale, à l'aide des stilliréactions 318

DOURIS (Roger). — Guide pour l'examen et l'analyse du sang (2^e édition) 268

DUPAU (Renée). — Dosage biologique du venin de crapaud. *Thèse D. U. (Pharm.), Paris* 94

DURAMEL (Georges). — Le combat contre les ombres 47

DUMAS (Paul). — Traitement des brûlures dues au brome. *Thèse D. M., Montpellier* 44

DUREL (Pierre). — La thérapeutique sulfamidée 270

F

FÜLÖP-MILLER (René). — La victoire sur la douleur, histoire de la découverte des anesthésiques (Trad. de BENOIST-MÉCHIN (J.) 140

G-H

GAUTIER (J.-A.). — [Voir DELABY (R.) et —] 318

GOUZON (B.). — [Voir BIERRY (H.) et —] 211

GRANGER (Robert). — Etude du *Juniperus Oxycedrus* L. *Thèse dipl. sup. Pharm., Montpellier* 271

GROENEN (Michel). — Des variations immunitaires aux infections tuberculeuses en fonction du terrain 323

GUILLOT (Camille) et GUILLOT (Marcel). — Manuel de stage en pharmacie (9^e édition) 144, 322

GUILLOT (Marcel). — [Voir GUILLOT (Camille) et —] 144, 322

HERMANT (Ch.). — Les plantes médicinales de France, leur récolte et leur emploi 72

— — Les plantes alimentaires, condimentaires, saccharifères, oléifères et à boissons de toute la France 72

L

LECOQ (Raoul) et collaborateurs. — Travaux du Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye (5^e série) 321

LE RUCHE (Henry). — Influence des astres sur la vie humaine 47

	Pages.		Pages
LEHUCHE (René). — La chirurgie de la douleur (2 ^e édition)	142	REUTTER (Louis). — Traité de Chimie pharmaceutique	320
LOBO-ONELL (C.). — [Voir CHABANIER (H.) et —]	94	RIVEMALE (Yves). — Sur l'appareil de MARSH. Thèse dipl. sup. Pharm., Montpellier	170
M-N		ROVESTI (G.). — Plantes médicinales.	77
MICHEL-DURAND (Em.). — Le phosphore des végétaux. Son rôle dans l'énergétique cellulaire. I. Phosphore minéral et glucidique. II. Phosphore lipidique	319	S	
MONTANDON (Georges). — Comment reconnaître le juif ?	119	SCHOEN (M.). — Faits et hypothèses dans la chimie des fermentations.	321
NARBONNE (Gilbert). — Ephedra nord-africains et leurs alcaloïdes. Thèse D. U. (Pharm.), Alger	211	SOSA (Antonio). — Sur le <i>Betula alba</i> L. et le betuloside ; carbinol- et cétones de la série <i>p</i> -méthoxy-phénylbutylique. Thèse D. Sc., Paris, 1939	270
NITTI (F.). — [Voir PALAZZOLI (M.) et —]	210	STRUMZA (Victor). — [Voir BINET (Léon), BOCHET (Madeleine) et —].	169
P		T	
PALAZZOLI (M.) et NITTI (F.). — Traitement de la blennorrhagie par le sulfamide, une sulfone, etc...	210	TERCINET (André). — Action de l'hyposulfite d'Ag et de Na sur quelques alcaloïdes. Thèse Doct. Sc. Univ. Paris	105
PERROT (Em.). — Où en est l'Afrique occidentale française	78, 103	TRABAUD (J.-R.). — [Voir TRABAUD (Jean) et —]	47
POLONOVSKI (Michel) et collaborateurs. — Exposés annuels de Biochimie médicale (2 ^e série)	104	TRABAUD (Jean) et TRABAUD (J. R.). — Le guide thérapeutique du médecin praticien	47
POMIANE (Ed. DE). — Cuisine et restrictions	120	X	
PRÉVOT (André-R.). — Classification et détermination des bactéries anaérobies	269	(Anonymes.)	
R		X... — Annuaire général de la Pharmacie française (9 ^e édition)	96
RAQUET (D.). — [Voir CARON (H.) et —]	209	X... — Plantes médicinales de France (21 ^e et 22 ^e séries)	143
RAVINA (André). — L'année thérapeutique (1 ^{re} année, 1939)	170		



Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

	Pages.		Pages
LEHUCHE (René). — La chirurgie de la douleur (2 ^e édition)	142	REUTTER (Louis). — Traité de Chimie pharmaceutique	320
LOBO-ONELL (C.). — [Voir CHABANIER (H.) et —]	94	RIVEMALE (Yves). — Sur l'appareil de MARSH. Thèse dipl. sup. Pharm., Montpellier	170
M-N		ROVESTI (G.). — Plantes médicinales.	77
MICHEL-DURAND (Em.). — Le phosphore des végétaux. Son rôle dans l'énergétique cellulaire. I. Phosphore minéral et glucidique. II. Phosphore lipidique	319	S	
MONTANDON (Georges). — Comment reconnaître le juif ?	119	SCHOEN (M.). — Faits et hypothèses dans la chimie des fermentations.	321
NARBONNE (Gilbert). — Ephedra nord-africains et leurs alcaloïdes. Thèse D. U. (Pharm.), Alger	211	SOSA (Antonio). — Sur le <i>Betula alba</i> L. et le betuloside ; carbinol- et cétones de la série <i>p</i> -méthoxy-phénylbutylique. Thèse D. Sc., Paris, 1939	270
NITTI (F.). — [Voir PALAZZOLI (M.) et —]	210	STRUMZA (Victor). — [Voir BINET (Léon), BOCHET (Madeleine) et —].	169
P		T	
PALAZZOLI (M.) et NITTI (F.). — Traitement de la blennorrhagie par le sulfamide, une sulfone, etc...	210	TERCINET (André). — Action de l'hyposulfite d'Ag et de Na sur quelques alcaloïdes. Thèse Doct. Sc. Univ. Paris	105
PERROT (Em.). — Où en est l'Afrique occidentale française	78, 103	TRABAUD (J.-R.). — [Voir TRABAUD (Jean) et —]	47
POLONOVSKI (Michel) et collaborateurs. — Exposés annuels de Biochimie médicale (2 ^e série)	104	TRABAUD (Jean) et TRABAUD (J. R.). — Le guide thérapeutique du médecin praticien	47
POMIANE (Ed. DE). — Cuisine et restrictions	120	X	
PRÉVOT (André-R.). — Classification et détermination des bactéries anaérobies	269	(Anonymes.)	
R		X... — Annuaire général de la Pharmacie française (9 ^e édition)	96
RAQUET (D.). — [Voir CARON (H.) et —]	209	X... — Plantes médicinales de France (21 ^e et 22 ^e séries)	143
RAVINA (André). — L'année thérapeutique (1 ^{re} année, 1939)	170		



Le Gérant : MARCEL LEHMANN.